

Aus dem Institut für Pathologie  
Medizinische Fakultät der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Erbersdobler

**Risikofaktoren der Umgraduierung des Prostatakarzinoms zwischen  
Stanzbiopsie und Prostatovesikulektomie.**

**Korrelation der immunhistologischen CD57- und PTEN-Expression  
an Stanzbiopsien mit einer postoperativen Hochgraduierung.**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von  
Nora Carmen Lamp, geb. am 10.02.1986 in Rostock

Rostock, 2018

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00002430](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002430)

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Erster Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Andreas Erbersdobler, Pathologisches Institut UMR

Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Klinik für Urologie UMR

Dritter Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Carsten Stephan, Klinik für Urologie Charité – UMB

Datum der Einreichung: 31.08.2018

Datum der Verteidigung: 19.02.2019

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1. Das Prostatakarzinom - epidemiologische Vorbetrachtung .....	6
1.2. Klinik .....	7
1.3. Therapie .....	8
1.4. Historische Entwicklung der Graduierung .....	11
1.5. ISUP-Gruppeneinteilung .....	13
1.6. CD57 – Vorkommen, Funktion und Bedeutung für das Prostatakarzinom .....	15
1.7. PTEN – Vorkommen, Funktion und Bedeutung für das Prostatakarzinom .....	16
<b>2. Fragestellung .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
3.1. Datenerhebung .....	20
3.2. Immunhistochemie .....	21
3.3. Mikroskopie .....	22
3.4. Datenauswertung und Statistik .....	24
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
4.1. Charakteristik des Patientenkollektivs .....	26
4.1.1. Das Gesamtkollektiv .....	26
4.1.2. Verteilung der ISUP-Grade .....	27
4.1.3. Gruppenprofil der postoperativen ISUP-Grade .....	28
4.2. Risikofaktoranalyse konkordanter und diskordanter Befunde .....	30
4.2.1. Verteilung .....	30
4.2.2. Vergleich konkordanter und diskordanter Befunde .....	32
4.3. Prognosegruppen .....	33
4.3.1. Verteilung .....	33
4.3.2. Vergleich der Prognosegruppen .....	34
4.4. Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen .....	37
4.4.1. CD57 .....	37
4.4.2. PTEN .....	38

<b>5. Diskussion</b>	40
5.1. Graduierung des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsie und Prostatovesikulektomie – praktische Relevanz und Auswirkungen	40
5.2. Methodendiskussion	45
5.3. Ergebnisdiskussion	48
5.3.1. Gegenüberstellung konkordanter und diskordanter Befunde	49
5.3.2. Risikofaktoren der Hoch- und Herabgraduierung in den Prognosegruppen	50
5.3.3. CD57-Expression in low-risk Stanzen: Korrelation mit der Hochgraduierung und weiteren Prognosefaktoren	53
5.3.4. PTEN-Expression in low-risk Stanzen: Korrelation mit der Hochgraduierung und weiteren Prognosefaktoren	54
5.4. Schlussfolgerung	56
<b>6. Zusammenfassung</b>	57
Literaturverzeichnis	59
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	74
Ethikvotum	75
Eidesstattliche Erklärung	76
TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms in der 8. Auflage (2017)	77
Danksagung	78
Thesen	79

## Abkürzungsverzeichnis

### Alphabetisches Abkürzungs- und Begriffserklärungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>diff.</b>	differenziert
<b>HE</b>	Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Standardübersichtsfärbung in der Pathologie
<b>ISUP</b>	International Society of urological pathology/Internationale uropathologische Gesellschaft
<b>L0/1</b>	Tumor im Lymphgefäß - nicht vorhanden(0)/ mikroskopisch nachweisbar(1)
<b>NPW</b>	negativer prädiktiver Wert
<b>PG (g)</b>	Prostatagewicht in Gramm
<b>pN0/1</b>	pathologisch bestimmter Karzinom-Befall der regionalen Lymphknoten - nicht vorhanden(0)/vorhanden(1)
<b>Pn0/1</b>	Tumor in der Perineuralscheide - nicht vorhanden(0)/mikroskopisch nachweisbar(1)
<b>PPW</b>	positiver prädiktiver Wert
<b>prä-/postop.</b>	prä-/postoperativ
<b>PSA in (ng/ml)</b>	prostatapezifisches Antigen in Nanogramm pro Milliliter
<b>pT/cT</b>	p – pathologisch/c - klinisch bestimmtes Tumorstadium (Erläuterung der Stadien siehe Anhang)
<b>PV (cm<sup>3</sup>)</b>	Prostatavolumen in Kubikzentimetern
<b>PVE</b>	Prostatovesikulektomie/vollständige chirurgische Resektion von Prostata und Samenblasen
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TNM</b>	Tumor Nodal Metastase – Klassifikation maligner Tumoren
<b>TUR-P</b>	transurethrale Resektion der Prostata
<b>R0/1</b>	Resektatrand, Tumor - nicht vorhanden(0)/mikroskopisch nachweisbar(1)
<b>V0/1</b>	Tumor im Blutgefäß - nicht vorhanden(0)/mikroskopisch nachweisbar(1)
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>WHO</b>	World Health Organisation/Weltgesundheitsorganisation

## 1. Einleitung

### 1.1. Das Prostatakarzinom - epidemiologische Vorbetrachtung

Laut „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert Koch Instituts, welcher sich auf die aktuellsten verfügbaren Zahlen aus dem Jahr 2013 bezieht, ist das Prostatakarzinom mit 59.620 Neuerkrankungen und einer altersstandardisierten Inzidenz von 98 pro 100.000 Einwohnern die häufigste maligne Erkrankung bei Männern in Deutschland (Barnes B, 2016). Allerdings nimmt es mit 13.408 Sterbefällen (altersstandartisierte Inzidenz 20/100.000) 2013 erst Platz drei der Mortalitätsstatistik ein. Grundsätzlich haben Prostatakarzinom-Patienten mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 93 % und einem acht Jahre über dem Erkrankungsalter liegenden mittleren Sterbealter eine sehr gute Prognose (Barnes B, 2016). In einer jüngst durchgeführten Multicenterstudie mit 20.845 Patienten konnte jedoch gezeigt werden, dass sich das 5-Jahres-Überleben bezogen auf ein biochemisches Rezidiv von 96 % bei Karzinomen mit einem ISUP-Grad 1 auf 26 % bei einem ISUP-Grad 5 reduziert (Epstein JI, 2016 b). Dies spiegelt auch unter dem Gesichtspunkt moderner Diagnose- und Therapieverfahren die, in den siebziger Jahren bereits beschriebene, besondere Tumorbilogie von Prostatakarzinomen wider und findet seither Berücksichtigung in der speziellen Graduierungsweise dieser Karzinome (Gleason DF, 1974). Die Tumorgraduierung ist nicht nur einer der wichtigsten prognostischen Marker des Prostatakarzinoms, sondern auch wesentlicher Anker der Therapieentscheidung.

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist das Alter (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2017). Gestützt wird diese Aussage durch eine stark ansteigende Inzidenz mit höherem Lebensalter und einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren sowie einer Zunahme der Erkrankung in Zusammenhang mit dem demografischen Wandel (Barnes B, 2016). Außerdem konnte ein erhöhtes Risiko für Männer mit erkrankten Verwandten festgestellt werden (Johns LE, 2003; Zeegers MPA, 2003; Kiciński M, 2011). Da die Inzidenz von Prostatakarzinomen weltweit unterschiedlich und beispielsweise im asiatischen Raum geringer ist, wird außerdem der Zusammenhang mit sozioökonomischen und nutritiven Faktoren intensiv untersucht (Ozasa K, 2004; Ferris-Tortajada J, 2012; Nelson WG, 2014). Ferner wurden auch sexuell übertragbare Erkrankungen und Entzündungen der

Prostata als Risikofaktoren diskutiert (Dennis LK, 2002; Sutcliffe S., 2006 und 2012). Der Zusammenhang mit diesen Faktoren gilt jedoch als nicht ausreichend gesichert (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

### 1.2. Klinik

Zu den klinischen Symptomen des Prostatakarzinoms gehören Störungen der Miktion sowie der Sexualfunktion und Rückenschmerzen. Diese Symptome sind unspezifisch und in der Regel Ausdruck einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (Moch H, 2016).

Das Prostatakarzinom zeigt in der überwiegenden Anzahl der Fälle einen wenig aggressiven, langsamen Verlauf über Jahre. Während das Lebenszeitrisko der Entstehung eines Prostatakarzinoms in den Industriestaaten 40 % beträgt, werden nur 10 % der Karzinome symptomatisch und 3 % der Patienten versterben daran (Bott S, 2003). Die meisten Prostatakarzinom-Patienten versterben, mit und ohne Therapie, aufgrund anderer Ursachen (Bill-Axelson A, 2011).

Das Karzinom-Screening steht für Männer ab 45 Jahren zur Verfügung. Ziel ist es Patienten mit aggressiven Tumoren in frühen Stadien und mit einer Lebenserwartung über 10 Jahren zu detektieren, die von einem kurativen Ansatz profitieren (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Dies besonders, da sich die Prognose für Patienten mit einer initial metastasierten Erkrankung seit Anfang der 1990er Jahre nicht wesentlich verbessert hat (Wu JN, 2013).

Um das Risiko eines aggressiven Krankheitsverlaufes für das loko-regionäre Prostatakarzinom abzuschätzen, wird häufig die folgende Einteilung vorgenommen (D'Amico AV, 1998):

- niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/ml, Gleason-Score  $\leq$  6, cT1c oder 2a
- intermediäres Risiko: PSA  $>$  10 und  $<$  20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b
- hohes Risiko: PSA  $>$  20 ng/ml oder Gleason-Score 8-10 oder cT2c

Über 75% der Karzinome sind in der posterioren peripheren Zone lokalisiert (Al-Ahmadie H, 2008). Die digitale rektale Untersuchung ist seit den späten 1970er Jahren als Vorsorgeuntersuchung etabliert (Börgermann C, 2015, 2. Auflage). Allerdings setzt sie, neben

der Expertise des Untersuchers, eine gewisse Tumorgroße für die Detektion voraus. Wenig überraschend weist ein Großteil der so diagnostizierten Karzinome bereits ein lokal fortgeschrittenes Stadium auf (Moch H, 2016). Ergänzend wird daher die quantitative Bestimmung des Serum-PSA-Wertes, ein im Blut nachweisbares prostataspezifisches Eiweiß, angeboten. Er korreliert mit der Ausdehnung der Karzinomerkranung und spielt eine zentrale Rolle in der Verlaufskontrolle der Patienten. Er ist sehr sensitiv, aber nicht spezifisch für das Prostatakarzinom und kann beispielsweise bei benigner Hyperplasie, Harnwegsinfektionen oder Prostatitis erhöht sein (Oesterling JE, 1991). Seine flächendeckende Einführung im Screening Ende der 1980er Jahre hat zu einer starken Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms und einer Stadienmigration hin zu früheren Stadien geführt (Falzarano S, 2011). Allerdings werden so auch zahlreiche Tumoren diagnostiziert, die möglicherweise nie klinisch manifest geworden wären. Eine 2010 veröffentlichte Studie mit 20.000 Männern zeigte auf, dass zur Verhinderung eines Prostatakarzinom-bedingten Todes, zwölf Patienten die Diagnose erhalten müssen und somit im Zweifel übertherapiert werden (Hugosson J, 2010). Eine 2013 veröffentlichte Metaanalyse führte außerdem die nicht gesenkte allgemeine und Prostatakarzinom-spezifische Mortalität des organisierten PSA-Screenings an (Ilic D, 2013). Das organisierte PSA-Screening ist also heutzutage umstritten und der Bedarf an neuen Biomarkern vorhanden.

### 1.3. Therapie

Entsprechend der heterogenen Klinik ist auch die Therapieplanung sehr komplex. Zu berücksichtigen sind sowohl tumorbedingte Faktoren wie die Tumorausdehnung, Metastasierung und Tumorgraduierung, als auch patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Komorbidität und persönliche Präferenz des Patienten. Ein kurativer Ansatz kann nur in lokal begrenzten Stadien verfolgt werden (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Die Prefere-Studie, eine Multicenterstudie mit dem Ziel die optimale Therapieoption für Patienten mit einem potentiell indolenten Karzinom (niedrigem oder frühem intermediären Risiko) herauszuarbeiten, wurde wegen mangelnder Rekrutierung geschlossen ([www.prefere-zentrale.de](http://www.prefere-zentrale.de)). Weitere prospektive



Therapievergleichsstudien wie beispielsweise die PRIAS-Studie sind überwiegend noch nicht abgeschlossen. Tab. 1.2. fasst die Therapieoptionen des primären, nicht metastasierten Prostatakarzinoms zusammen. Die gezielte Destruktion von Karzinomherden im Sinne einer fokalen Therapie ist Bestandteil von Studien (van der Poel HG, 2018).

Nebenwirkungen der Therapie können in erster Linie eine erektile Dysfunktion, Harninkontinenz/-verhalt, Störungen der Darmfunktion und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Zweitmalignomen sein. Erstere sind häufiger nach Prostatovesikulektomie, letztere nach radiogenen Therapien beschrieben (Hoffman RM, 2003; Wilt TJ, 2008; Müller AC, 2007).

Ziel der aktiven Überwachung ist die Vermeidung von negativen Therapieauswirkungen bei Patienten, bei denen keine Einschränkung der Lebensqualität oder -erwartung durch das Karzinom anzunehmen sind. Die Patienten bleiben unter engmaschiger Kontrolle mit regelmäßiger Durchführung von Magnetresonanztomografien und Rebiopsien, eine Intervention findet bei Hinweisen auf eine Progression statt (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Tab. 1.1. zeigt die Bedingungen für die aktive Überwachung.

Für die Therapie metastasierter oder rezidivierter Erkrankungen sowie die Verwendung einer antiandrogenen Therapie sei auf die aktuelle S3-Leitlinie verwiesen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

**Tabelle 1.1.: Bedingungen für die aktive Überwachung (Active Surveillance) nach S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018)**

- PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml
- Gleason-Score  $\leq 6$
- cT1/2a
- Tumor in  $\leq 2$  Stenzen bei 10-12 Stenzen
- $\leq 50\%$  Tumor pro Stanze
- Gleason 3 + 4 = 7a /ISUP-Grad 2 möglich

**Tabelle 1.2.: Primäre Therapieoptionen des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms nach S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018)**

	lokal begrenzt		lokal fortgeschritten	N1
	niedriges Risiko	hohes Risiko		
<b>Aktive Überwachung (Active Surveillance)</b>	x			
<b>Radikale Prostatovesikulektomie</b>	x	x	x + optional perkutane Bestrahlung (z.B. bei R1)	x + Lymphadenektomie, optional Bestrahlung und/oder adjuvante hormonablative Therapie
<b>Perkutane Bestrahlung</b>	x	x + neo- und/ oder adjuvante hormon-ablative Therapie	x + 24-36 Monate hormon-ablative Therapie	x + 24-36 Monate hormonablative Therapie
<b>Brachytherapie</b>	x (LDR-Monotherapie)	x HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung	cT3 x (+ perkutane Bestrahlung +24-36 Monate hormon-ablative Therapie cT4 -	
<b>Watchful waiting/primär hormonablative Therapie</b>	Kein primär kurativer Ansatz, bspw. indiziert bei Lebenserwartung ≤ 10 Jahren			
<b>Lymphadenektomie</b>	optional	x	relevant für die Entscheidung über adjuvante Therapie, kein prognostisch gesicherter Marker	

LDR = Low-Dose-Rate, HDR = High-Dose-Rate

#### 1.4. Historische Entwicklung der Graduierung

Das azinäre Adenokarzinom der Prostata ist ein invasives Karzinom bestehend aus neoplastischen prostaticen Epithelzellen ohne eine basale Zelllage. Es verfügt über eine Vielzahl von histomorphologischen Erscheinungsformen inklusive einiger seltener Varianten. Ihnen allen ist die Graduierung nach ISUP gemein (Moch H, 2016). Seltene Karzinome wie das duktales oder neuroendokrine Karzinom stellen zusammen lediglich 5-10 % der Fälle (Humphrey, 2012) und sollen nicht Bestandteil dieser Arbeit sein.

Ein Meilenstein der Graduierung der Prostatakarzinome geht zurück auf Donald F. Gleason. Im Jahre 1966 publizierte er ein fünfstufiges histologisches Differenzierungssystem, welches die Karzinome nur anhand ihrer Drüsenarchitektur klassifizierte. Dabei ist der Grad des Wachsmusters umso höher, je aggressiver der Karzinomanteil ist. Anders als bei den meisten anderen Malignomen, bei welchen die Differenzierung anhand des aggressivsten Anteils bemessen wird, werden die Grade des häufigsten und zweithäufigsten Wachsmusters zum sogenannten Gleason-Score addiert (Epstein JI, 2005). Andere, auch auf zytologischen Kriterien beruhende, Graduierungssysteme konnten sich bei mangelnder Überlegenheit nicht durchsetzen (Wittschieber D, 2010). 1974 und 1977 erschienen überarbeitete Versionen mit dem Ergebnis, dass den Wachsmustern 3-5 weitere histologische Erscheinungsformen zugefügt wurden (Gleason DF, 1974; Epstein JI, 2005).

Moderne Entwicklungen wie die Bestimmung des Serum-PSA-Spiegels (siehe 1.2.), die Verbesserung der präoperativen Stanzbiopsie mit Ultraschallunterstützung und Verwendung von Kanülen mit einem Durchmesser von 18 Gauge sowie die radikale Prostatovesikulektomie veränderten das Patientengut und stellten neue Herausforderungen an den Pathologen. Ferner standen zunehmend immunhistochemische Marker zur Verfügung. Diese Punkte führten 2005 zu einer ersten wesentlichen Überarbeitung und Anpassung des Graduierungssystems (Epstein JI, 2005). Herausgegriffen sei, dass der Gleason-Score fortan an der Stanzbiopsie anders zusammengesetzt wird als am Operationspräparat. Das ausgedehnteste Wachsmuster wird, anders als an der PVE, mit dem am schlechtesten differenzierten Wachsmuster (Anteil > 5 %) kombiniert, auch wenn dieses nicht das zweitausgedehnteste darstellt. Ferner entspricht Wachsmuster 1 in den meisten Fällen nach heutiger Auffassung gutartigen Veränderungen. 2014 kam es aufgrund einiger ungeklärter Fragen und verbesserter Verfahren zu einer weiteren Konferenz (Epstein JI,

2016). Die Ergebnisse der Konferenzen sind in Tab. 1.3. zusammengefasst. Abb. 1.1. illustriert schematisch die Wachsmuster der Gleason- und ISUP-Graduierung.

**Tabelle 1.3.: Wesentliche Modifikationen der Prostatakarzinom-Graduierung als Ergebnis der Konsensuskonferenzen (Epstein JI, 2016)**

ISUP 2005	ISUP 2014
<ul style="list-style-type: none"> <li>• schlecht geformte Drüsen sollen als Gleason-Wuchsmuster 4 klassifiziert werden</li> <li>• restriktive Kriterien wurden definiert um kribriforme Drüsen der Gleason-Wuchsmuster 3 und 4 zu trennen</li> <li>• <b>in der Stanzbiopsie sollen das primäre und das schlechteste (nicht sekundäre) Muster den Score bilden</b></li> <li>• in der Stanzbiopsie sollen sehr kleine Areale schlecht differenzierten Karzinoms bei ausgedehntem gut differenzierten Karzinom für die Berechnung des Scores ignoriert werden</li> <li>• Muster 1 und 2 sollen an der Stanze nicht diagnostiziert werden</li> <li>• diskutierte und empfohlene Graduierung von existierenden Varianten des Prostatakarzinoms und Variationen im Prostatakarzinom – kleinzellig, muzinös, duktal, siegelringzellartig und neu beschriebene Varianten – schaumzellig, pseudohyperplastisch, Karzinome mit Behandlungseffekten</li> <li>• Empfehlungen für das tertiäre Wachsmuster in radikalen Prostatektomien, die Graduierung multipler Herde aus verschiedenen Positionen und den Umgang mit Herden mit verschiedenen Graden wurden zur Verfügung gestellt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unabhängig von der Morphologie sind kribriforme und glomeruloide Drüsen Wachsmuster 4</li> <li>• muzinöse Karzinome werden nach ihrem Wachsmuster graduiert und nicht mehr generell als Wachsmuster 4</li> <li>• intraduktales Karzinom ohne invasives Karzinom soll keinen Gleason-Grad zugewiesen bekommen und es soll ein Kommentar bezüglich der unveränderlichen Assoziation mit aggressivem Prostatakarzinom erfolgen</li> <li>• Gleason Wachsmuster 4 beinhaltet kribriforme, fusionierte und schlecht geformte Drüsen</li> <li>• der Begriff hypernephroides Karzinom soll nicht verwendet werden</li> <li>• um die Diagnose Wachsmuster 4 zu stellen, muss es bereits in der 10x Vergrößerung ersichtlich sein</li> <li>• gelegentlich/scheinbar schlecht geformte oder fusionierte Drüsen zwischen gut geformten Drüsen sind nicht geeignet die Diagnose „Wachsmuster 4“ zu stellen</li> <li>• in Fällen der borderline-Morphologie zwischen Wachsmuster 3 und 4 und Schnittartefakten, sollte der niedrigere Grad favorisiert werden</li> <li>• verzweigte Drüsen sind in Wachsmuster 3 erlaubt</li> <li>• solide Nester mit rosettenartigen Räumen und die Präsenz von eindeutigen Komedonekrosen (auch wenn nur fokal) sollten Wachsmuster 5 angehören</li> <li>• <b>eine neue Gruppeneinteilung wurde vorgeschlagen</b></li> </ul>

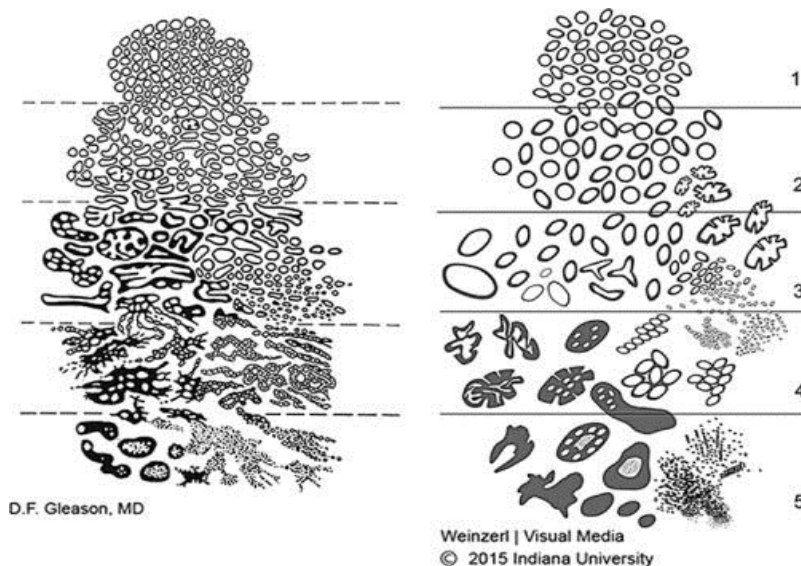


Abbildung 1.1.: Wuchsmuster und Gradeinteilungen des Prostatakarzinoms, links - Gleason-Graduierung, rechts - prognostische Grad-Gruppen nach ISUP (Adaptiert nach Epstein JI, 2016, mit freundl. Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.)

### 1.5. ISUP-Gruppeneinteilung

Das wohl wesentlichste Ergebnis der Konsensus-Konferenz 2014 war die Einführung einer neuen Grad-Gruppeneinteilung, beruhend auf einer Arbeit von Pierorazio et al. 2013. Basierend auf dem Gleason-Score werden fünf prognostische Grad-Gruppen unterteilt, für welche signifikante Unterschiede im biochemischen Rezurrenz-freien 5-Jahresüberleben gezeigt werden konnten (siehe Tab. 1.4.; Pierorazio PM, 2013). Dieses sogenannte ISUP-Graduierungssystem wurde in die aktuelle Auflage der WHO Klassifikation für „Harnwegssystem und männliche Genitalorgane“ aufgenommen (Moch H, 2016).

**Tabelle 1.4.: Prognostische Grad-Gruppen nach ISUP**

Grad-Gruppe	Gleason-Score	Beschreibung (Epstein JI, 2016)
1	≤ 6	nur einzelne, gut geformte Drüsen
2	3 + 4 = 7	überwiegend gut geformte Drüsen mit kleinerer Komponente schlecht geformter/fusionierter/kribriformer Drüsen
3	4 + 3 = 7	überwiegend schlecht geformte/fusionierte/kribriforme Drüsen mit kleinerer Komponente gut geformter Drüsen
4	8 (4+4,3+5,5+3)	Nur schlecht geformte/fusionierte/kribriforme Drüsen oder überwiegend gut geformte Drüsen mit kleiner Komponente ohne Drüsenstruktur oder überwiegend fehlende Drüsenstruktur mit kleinerer Komponente gut geformter Drüsen
5	9-10 (4+5,5+4,5+5)	fehlende Drüsenstruktur (oder Komedonekrosen) mit oder ohne schlecht geformte(n)/fusionierte(n)/kribriforme(n) Drüsen

Als zwei der zentralen Vorteile des ISUP-Graduierungssystems werden argumentiert:

1. Gleason-Score 2 bis 5 hat in der Praxis an Bedeutung verloren (Ghani KR, 2005; Helpap B, 2006) und es ist zu einer Gradverschiebung hin zu höheren Gleason-Scores gekommen (Danneman D, 2015), sodass Gleason-Score 6 praktisch der niedrigste vergebene Score ist. Es handelt sich dabei um gut differenzierte Karzinome mit einem geringen Risiko (siehe 1.2.). Auf einer Skala von 2-10 wird dem Patienten aber ein intermediäres Risiko suggeriert, was seine Entscheidung für eine aktive Überwachung beeinflussen und zu einer Übertherapie führen kann. Mit einem ISUP-Grad 1 von 5 soll dies vermieden werden (Epstein JI, 2017).
2. Gleason-Score 7 ist eine heterogene Gruppe. Patienten mit einem Gleason-Score 3 + 4 haben eine wesentlich bessere Prognose als Patienten mit einem Gleason-Score 4 + 3 (Chan TY, 2000) und können trotz intermediären Risikos Kandidaten für eine aktive Überwachung sein (siehe 1.3.; Morash C, 2015; Gearman DJ, 2018). Das Grad-Gruppen-System trennt diese Patienten besser voneinander, vereinfacht die Kommunikation und Therapieentscheidung (Epstein JI, 2017).

Nutzen der Vereinfachung und der akkurateren Stratifikation der Grade durch dieses System wurden bereits publiziert (Epstein JI, 2016 b; Yeong J, 2017). De Nunzio et al. wiesen in einer 2018 veröffentlichten Studie mit 9703 Patienten eine Reduktion postoperativer Hochgraduierungen bei gleichbleibender Herabgraduierungsrate durch Verwendung der ISUP-Graduierung nach (De Nunzio C, 2018). Auf der anderen Seite bedeutet eine Vereinfachung auch die Reduktion des Informationsgehaltes. Sauter et al. konnten zeigen, dass der prozentuale Anteil von Gleason-Wuchsmuster 4 bei ISUP-Grad 2 für die Gefahr der Progression von Bedeutung ist (Sauter G, 2016). Auch ist die Bedeutung des tertiären Gleason-Wuchsmusters 5 in dieser Gruppe bezüglich der biochemischen Rekurrenz beschrieben (Borhan W & Epstein J, 2017). Ferner ist die ISUP-Grad-Gruppe 4 sehr heterogen und die Prognose abhängig vom Anteil des Gleason-Wuchsmusters 5 (Huynh MA, 2016).

Im Institut für Pathologie der Universität Rostock werden beide Systeme inklusive der prozentualen Anteile der Wuchsmuster und des tertiären Gleason-Wuchsmusters für die Prostatovesikulektomien in den Befunden berichtet. Bei Stanzbiopsien werden die Gleason-Scores für jede Tumorstanze einzeln vergeben und ein kumulativer Gleason-Score für den Gesamtbefund erstellt. Gleichzeitig wird der ISUP-Grad angegeben.

## 1.6. CD57 – Vorkommen, Funktion und Bedeutung für das Prostatakarzinom

CD57 wurde als selektiv exprimiertes Antigen auf NK (Natürliche Killer) - und K - Zellen, einer T-Zell-Subpopulation, erstmals 1981 durch den monoklonalen IgM-Antikörper HNK-1 nachgewiesen (Abo T & Balch CM, 1981). Eine wesentliche Erkenntnis war damals bereits, dass die Zellfunktion durch die Antikörper-Bindung nicht beeinträchtigt wird. In den Folgejahren wurde es als Epitop an verschiedenen Glycoproteinen, Glycolipiden und Proteoglycanen sowohl an Zellmembranen als auch extrazellulär nachgewiesen (Uusitalo M & Kivelä T, 2001). Gemein ist ihnen eine 3-sulfo-Glucuronsäure (Chou DKH, 1986; Ariga T, 1987; Voshol H, 1996), die damit wohl verantwortlich für die universale Bindung des HNK-1-Antikörpers ist. In der Literatur kursieren verschiedene Bezeichnungen für das HNK-1 Epitop; häufig wird es als Leu-7 (erster kommerzieller Antikörper) und später als CD57 (cluster of differentiation) bezeichnet.

CD57 wurde in der Folge auf einer Vielzahl neoplastischer und nicht-neoplastischer Gewebe von Menschen, aber auch einigen Tieren nachgewiesen. Herausgegriffen seien hier aufgrund des wissenschaftlichen Schwerpunktes und der pathologisch-differentialdiagnostischen Relevanz:

- Zellen und Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems/ neuroektodermalen Ursprungs (Caillaud JM, 1984; Lipinski M, 1983; McGarry RC, 1983; Schuller-Petrovic S, 1983)
- kleinzelliges Bronchialkarzinom (Wahab ZA & Wright GL Jr., 1985; Bunn PA, 1985)
- follikuläres und papilläres Schilddrüsenkarzinom (Ghali VS, 1992)
- normales, benignes und malignes Prostatagewebe (Wahab ZA & Wright GL Jr., 1985)

Für weitere Karzinome ergaben sich inkonstante, schwache oder negative Ergebnisse (May EE & Perentes E, 1987).

Die Funktion von CD57 ist nicht abschließend geklärt. Forschungsergebnisse liegen vor allem für seine Bedeutung im Nervensystem und dem hämatopoetischen System vor. Bedeutung scheint es in der Zell-Zell und Zell-extrazellulär Interaktion zu besitzen (Keilhauer G, 1985; Riopelle RJ, 1986; Vogel M, 1991) und darüber hinaus eine Rolle in Wachstum und Differenzierung von (Motor-)Axonen zu spielen (Martini R, 1992). Außerdem kann der Anteil CD57-positiver T-Lymphozyten als Messinstrument für die funktionelle Immunschwäche bei

Infektions-, Autoimmun- und Krebspatienten dienen, hierfür sei auf die Übersichtsarbeit von Focosi et al. verwiesen (Focosi D, 2010). Diagnostische Bedeutung in der Pathologie kommt CD57 folglich in erster Linie als Zusatzmarker bei neuroendokrinen und hämatopoetischen Erkrankungen, beispielsweise in der Detektion von Metastasen, zu.

Zur Bedeutung und Nutzbarkeit in der Prostata liegen vergleichsweise wenige Forschungsergebnisse vor. Zwar konnten Wahab und Wright 1985 bereits eine intensivere Färbung in der Prostatahyperplasie und gut bis mäßig differenzierten Karzinomen gegenüber normalem Prostatagewebe und schlecht differenzierten Karzinomen feststellen (Wahab ZA & Wright GL Jr., 1985), in folgenden Studien mit kleinen Fallzahlen wurden allerdings keine einheitlichen Aussagen hinsichtlich der Expressionsverteilung erzielt (May EE & Perentes E, 1987; McNeal JE, 1988; Rubenstein M, 1989). CD57 diene daher in erster Linie als zusätzlicher Marker zur Detektion von Metastasen. Erste Hinweise auf eine Bedeutung als prognostischen Marker lieferten Liu et al. 1995 (Liu X, 1995). Knapp 20 Jahre später konnte in einer Studie mit insgesamt 3262 Prostatakarzinomen, Lymphknotenmetastasen und nicht-neoplastisch verändertem Prostatagewebe gezeigt werden, dass der Verlust der CD57-Expression sowohl mit einer Dedifferenzierung (zunehmender Gleason-Score) als auch mit einer zunehmenden Tumorgroße (T-Kategorie) korreliert und er einen unabhängigen Risikofaktor für einen PSA-Anstieg nach Prostatektomie darstellt (Wangerin H, 2014).

### **1.7. PTEN – Vorkommen, Funktion und Bedeutung für das Prostatakarzinom**

Das Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN) ist ein zirka 105 Kilobasen großes Gen mit zehn Exonen auf Chromosom 10q23. Es kodiert für eine Phosphatase, welche sowohl die Dephosphorylierung von Tyrosin- und Serin-/ Threonin-phosphorylierten Proteinen als auch Phospholipiden katalysiert (Myers MP, 1997; Maehama T. & Dixon J.E, 1998). Für seine tumorsuppressive Funktion wird in erster Linie die Hydrolyse des second-messengers Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat(PIP3) zu Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (PIP2) (Maehama, T. & Dixon, J. E., 1999) und somit Inaktivierung des onkogenen Proteinkinase B (AKT)-Signalwegs verantwortlich gemacht (Zhang S, 2010). Außerdem spielt es unter



anderem eine Rolle in der genomischen Instabilität, sowie Zellmigration und Metastasierung, hierfür sei allerdings auf die Übersichtsarbeit von Zhang et al. verwiesen (Zhang S, 2010).

Mutationen und Deletionen, die das PTEN-Gen einbeziehen, treten neben dem Prostatakarzinom in einer Vielzahl von sporadischen Tumoren, besonders dem Glioblastom, Endometriumkarzinom und Melanom (Li J, 1997; Ali IU, 1999) sowie zwei autosomal dominant vererbten Tumorsyndromen (Liaw D, 1997; Marsh DJ, 1998) auf. Dabei scheint es eine Assoziation mit fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren zu geben (Ali IU, 1999). Beispielsweise tritt eine PTEN-Mutation in Glioblastomen in bis 44 % auf (Wang SI, 1997), ist in niedriggradigen Gliomen aber sehr selten (Duerr EM, 1998).

Alterationen im PTEN-Gen gehören zu den häufigsten Veränderungen in Prostatakarzinomen und treten nicht selten zusammen mit anderen genomischen Ereignissen auf (Berger M, 2011; Grasso C, 2012; Barbieri C, 2012). Dabei scheint ein PTEN-Verlust ein frühes Event in der Karzinogenese des Prostatakarzinoms zu sein (Bismar TA, 2011). Die Ursachen für einen Expressions- bzw. Funktionsverlust von PTEN sind vielfältig und für das Prostatakarzinom in erster Linie als homo- und hemizygot (chromosomale) Deletionen (Li J, 1997; Verhagen PC, 2006; Bismar TA, 2011) und in zweiter Linie als somatische Mutationen beschrieben (Ali IU, 1999; Feilotter HE, 1998; de Muga S, 2010). Außerdem existieren epigenetische Regulationsmechanismen, die die Expression und den Transport des Proteins beeinflussen (Poliseno L, 2010; Nip H, 2016). Eine jüngst publizierte Studie an 9033 Patienten konnte erstmals eine hohe Konkordanz von FISH- und immunhistochemischem Ergebnis zeigen und außerdem den additiven Effekt der Verwendung beider Methoden darlegen (Tamara L. Lotan, 2017). Der Zusammenhang zwischen dem PTEN-(Expressions)verlust und verschiedenen Aspekten einer schlechteren Prognose, wie einem höheren Gleason-Score oder kürzerem Progressions-freiem Überleben, wurde umfassend sowohl auf genetischer (Yoshimoto M, 2007; Krohn A, 2012; Yoshimoto M, 2013; Liu W, 2013; Troyer DA, 2015) als auch auf Protein-Ebene belegt (McMenamin ME, 1999; McCall P, 2008; Lotan TL, 2011; Chaux A, 2012). PTEN-Verluste wurden häufiger in fortgeschrittenen oder kastrationsresistenten Karzinomen als in lokal begrenzten oder weniger aggressiven Karzinomen nachgewiesen (Yoshimoto M, 2011). Die Ergebnisse immunhistochemischer Untersuchungen konnten bei weniger aggressiven Karzinomen eine zusätzliche prognostische Aussage neben Gleason-Score, PSA-Wert und dem proliferationsassoziierten Marker Ki67 liefern (Cuzick J & Group, 2013). Patienten, welche prä- und postoperativ einen Gleason-Score von 6 zeigten, wiesen seltener PTEN-

Expressionverluste auf als welche, die postoperativ hochgraduiert wurden (Lotan TL, 2015; Trock BJ, 2016). Somit könnte die PTEN-Expression eine Hilfestellung für die Therapieentscheidung der Patienten mit niedrigem ISUP-Grad in der Stanzbiopsie und der Option der aktiven Überwachung liefern. Ferner existieren Therapieansätze mit Inhibitoren des Akt-Signalweges und Androgen-Rezeptors, welche besonders eine Therapieoption für Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom darstellen (Kato M, 2016; Mirkheshti N, 2016). Die Kenntnis des PTEN-Expressionsstatus wäre in diesen Fällen von Interesse und möglicher Bestandteil der pathologischen Befundung.

## 2. Fragestellung

Der ISUP-Grad/Gleason-Score ist einer der bedeutendsten prognostischen Marker des Prostatakarzinoms. Durch den flächendeckenden Einsatz des PSA-Wertes im Karzinom-Screening ist es bei diesem zwar häufigen, aber häufig auch bis ans Lebensende symptomfreien Karzinom zu einer Überdiagnose und sukzessiven Übertherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen gekommen. Um dieser Problematik zu begegnen, stehen neben der Prostatovesikulektomie eine Reihe weiterer Therapieoptionen zur Verfügung. Die Stanzbiopsie (auch wiederholt) stellt im Falle der Bestrahlung, Brachytherapie und aktiver Überwachung die einzige histologische Karzinomsicherung dar und ist von besonderer Bedeutung für die Therapieentscheidung. Eine Möglichkeit die Grenzen der Aussagekraft der Stanzbiopsie zu ermitteln, ist die Korrelation mit dem Gesamtkarzinom nach PVE. Im Optimalfall unterscheidet sich der Grad in Stanzbiopsie und PVE nicht, Hoch- und Herabgraduierungen sind jedoch keine Seltenheit (Evans SM, 2016). Die Bewertung weiterer Faktoren für die Abschätzung der Tumoraggressivität und das Risiko der Umgraduierung ist also notwendig, um eine möglichst hohe Patientensicherheit und die Wahl der passenden Behandlungsstrategie zu gewährleisten. Im Rahmen der neuen ISUP-Graduierung ist dies bislang wenig untersucht.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

Welche Risikofaktoren tragen zu einer Umgraduierung aus pathologischer Sicht bei?

Helfen die Biomarker CD57 und PTEN an der Stanzbiopsie in der Abschätzung des Risikos der Hochgraduierung?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Datenerhebung

Grundlage der Arbeit waren die Daten von 200 Patienten, welche karzinombedingt eine Prostatovesikulektomie im Zeitraum von März 2014 bis Oktober 2017 an der Universitätsmedizin Rostock erhalten haben. Die Zusammenstellung der Fallliste erfolgte mittels Schlagwortsuche im internen Befundverwaltungssystem „SAP NetWeaver“ (Version: 7400.1.1.3306, SAP 1993-2014). Prostatakarzinombefunde bei Urothelkarzinom-bedingten Zystoprostatektomien wurden exkludiert. Über die Programmfunktion „Vorbefunde Pathologie“ konnten die intern erstellten Stanzbiopsie- bzw. TUR-Befunde zu jedem Fall ermittelt werden. Frühere Stanzbiopsiebefunde wurden im „SmarTerm Office“ (Pathix, Version 7.0b, Persoft, Inc.) eruiert. Informationen zu extern gesicherten Karzinomen konnten in unterschiedlichem Umfang den klinischen Angaben der Einsendescheine entnommen und bei der urologischen Klinik erfragt werden. Der präoperative PSA-Wert konnte in zahlreichen Fällen über die SAP-Funktion „Laborwerte“ ergänzt werden.

Der ISUP-Grad wurde auf Basis des Gleason-Scores für alle Befunde vor Gültigkeit der aktuellen "WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs, 4th edition, Lyon 2016" und bei deren Absenz ergänzt.

Folgende Daten wurden an PVE und interner Stanzbiopsie erhoben:

- Pathologie-Eingangsnummer
- PSA-Wert (ng/ml)
- kumulativer Gleason-Score und ISUP-Grad
- verantwortlicher Pathologe/ Befunder

Zusätzlich bei der PVE erhobene Daten:

- Alter bei Patienten nach externer Stanzbiopsie
- Kriterien der Tumorklassifikation (TNM) und Resektionsstatus (R)
- Prostatavolumen (PV in cm<sup>3</sup>) und Prostatagewicht (PG in g)
- Besonderheiten (tertiärer Gleason, Tumorlokalisation)

Zusätzlich bei der internen Stanzbiopsie erhobene Daten:

- Patientenalter bei Diagnosesicherung
- Zahl der gestanzten Positionen und Gesamtanzahl der Stenzen
- Zahl der Karzinom-befallenen Positionen und Zahl der Tumorstanzen
- maximaler Gleason-Score
- maximale Tumurlänge
- Perineuralscheideninfiltrationen

Erfolgte die primäre Karzinomdiagnose im Rahmen einer TUR (Zufallsbefund) wurden prozentualer Materialbefall sowie Gleason-Score und ISUP-Grad dokumentiert.

### 3.2. Immunhistochemie

Paraffinschnitte mit einer Dicke von 1-2 µm wurden mittels Mikrotom (SM2010R, Leica) angefertigt und auf beschichtete Objektträger (FLEX IHC Microscope Slides, Dako) aufgebracht. Die immunhistochemische Färbung erfolgte nach dem Avidin-Biotin-Peroxidase-Prinzip (ABC) automatisiert mit einem Färbeautomaten Typ „Autostainer Link 48“ (Dako). Die ABC-Methode zählt zu den indirekten immunhistochemischen Methoden. Ihr Vorteil ist die höhere Sensitivität gegenüber direkten Methoden. Zunächst erfolgte die Inkubation mit dem unkonjugierten Primärantikörper, der an die darzustellenden Epitope bindet. Im nächsten Schritt folgte die Zugabe des Biotin-gekoppelten Zweitantikörpers, welcher an den Erstantikörper bindet. Dann wird der Streptavidin-Biotin-Peroxidase-Komplex hinzugegeben, welcher an das Biotin des Sekundärantikörpers bindet. Die Peroxidase wandelt das zunächst farblose Substratchromogen um, sodass eine braune Färbung sichtbar wird. Die Gegenfärbung der nicht-markierten Zellen folgt mittels Hämalaun und erscheint blau.

Zur Vorbehandlung wurden die Präparate 20 Minuten bei 97 °C und einem pH-Wert von 9 erhitzt. Als Primärantikörper kamen die monoklonalen Mausantikörper Anti-Human CD57 (Klon TB01, Dako) als „ready-to-use“ und Anti-Human PTEN (Klon 6H2.1, Dako) in 1:100 Verdünnung zur Anwendung. Die weitere Verarbeitung erfolgte mit dem EnVision FLEX, High pH-Kit (Dako), welches sowohl Sekundärantikörper als auch das Chromogen 3,3'-

Diaminobenzidin (DAB+) beinhaltet. Über eine aufsteigende Alkoholreihe wurden die Objektträger in CV Mount (Leica) eingedeckt.

#### 3.3. Mikroskopie

Die histologischen Schnittpräparate der internen Stanzbiopsien des Kollektivs mit einem kumulativen ISUP-Grad  $\leq 2$  wurden mikroskopiert und jeweils die Stanzposition mit dem ausgedehntesten Tumorerinfiltrat für die immunhistochemische Untersuchung gewählt. Die Mikroskopie erfolgte an einem „Olympus BX41“. Die abgebildeten Fotografien der Gewebeschnitte wurden mittels einer Kamera vom Typ „Olympus DP72“ erstellt.

CD57 ist ein zytoplasmatisch-membranös exprimierter Marker in neoplastischen und nicht-neoplastischen Epithelzellen der Prostata. Der prozentuale Anteil der CD57-positiven Karzinomzellen wurde je Fall dokumentiert. Die Expressionsergebnisse flossen in die Auswertung anhand eines dichotomen Systems ein (Abb. 3.1.):

- heterogene Expression, weniger als 90% der Karzinomzellen positiv
- homogene Expression, 90-100% der Karzinomzellen positiv

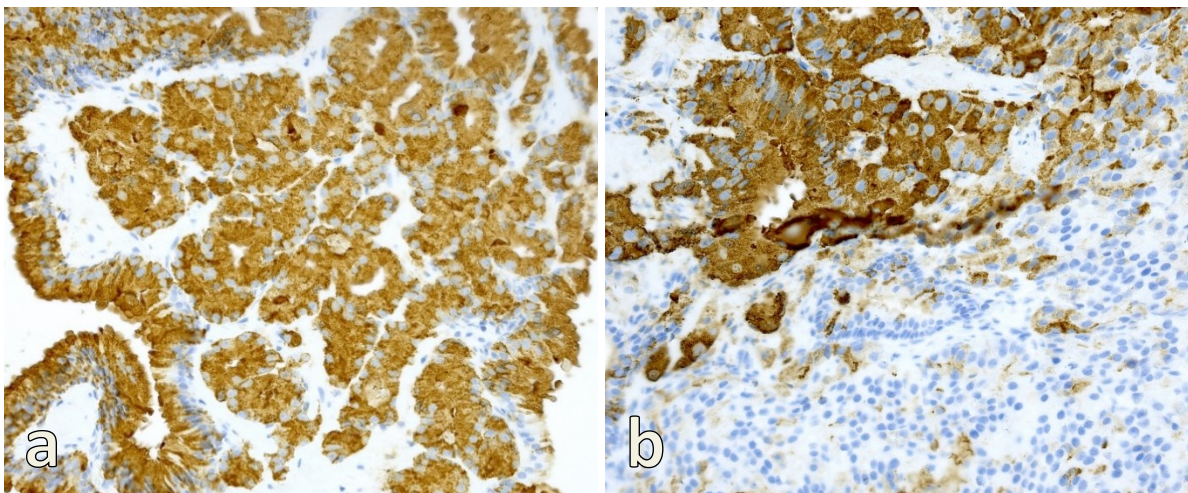


Abbildung 3.1.: Kategorisierte Färbeargebnisse von CD57, Vergrößerung: 200x; a - homogene Expression, b -heterogene Expression



PTEN ist ein sowohl zytoplasmatisch als auch nukleär exprimierter Marker in neoplastischen und nicht-neoplastischen Epithelzellen der Prostata, er wird außerdem mit wechselnder Intensität von Stromazellen und Gefäßen exprimiert. Ein Expressionsverlust in Karzinomzellen kann somit Kern und Zytoplasma zugleich oder einzeln betreffen. Außerdem kann die Färbintensität wesentlich im Vergleich zum umliegenden Gewebe abgeschwächt ausfallen. Folgende Expressionsverhalten konnten unterschieden werden (Abb. 3.2.):

- negativ: vollständiger Verlust der Expression im Tumor
- heterogen: partieller Verlust der Expression im Tumor
- ambivalent: die Karzinomdrüsen zeigen ein wesentlich schwächeres Färbeergebnis als die angrenzenden, nicht neoplastischen Prostatastrüsen
- positiv: homogene, vollständige Expression in allen Tumorzellen

Ein heterogenes Färbeergebnis mit < 90 % positiven Zellen wurde als partieller PTEN-Verlust gewertet, eine vollständig fehlende Expression als kompletter PTEN-Verlust.

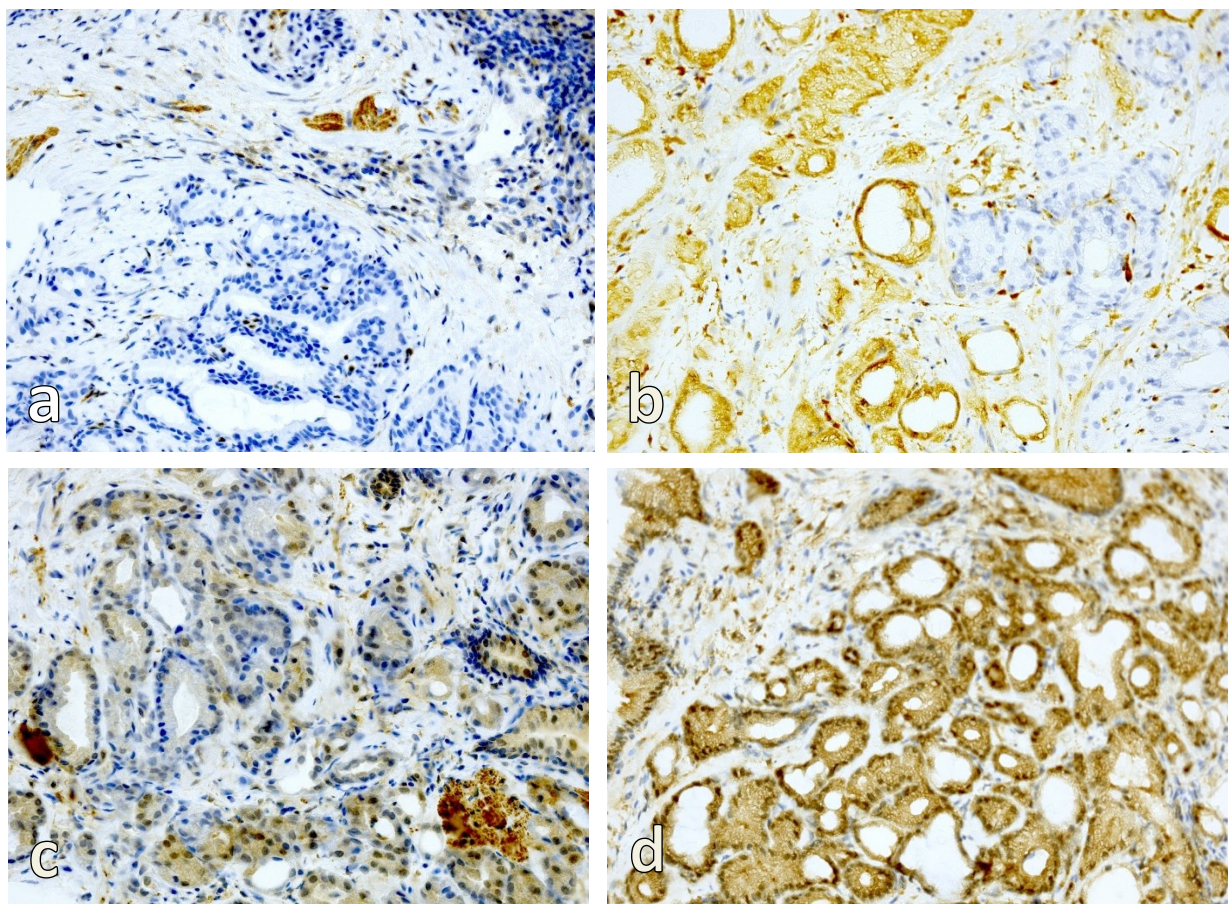


Abbildung 3.2.: PTEN-Färbeergebnisse, Vergrößerung: 200x; a - negativ (interne Positivkontrolle der Färbung durch die kräftige Expression von Gefäßen im oberen Bildbereich), b - heterogen, c - ambivalent, d - positiv

### 3.4. Datenauswertung und Statistik

Parameter wie beispielsweise das Tumorstadium waren für alle Patienten bekannt und wurden jeweils auf Grundlage des gesamten Kollektivs ausgewertet. Daten, welche im Zusammenhang mit der Stanzbiopsie erhoben werden, wie die Anzahl der Tumorstanzen lagen in ausreichendem Umfang nur für die internen Fälle vor. Die Anzahl der Fälle für die Auswertung dieser Parameter war dementsprechend kleiner und bezog sich im Wesentlichen auf interne Daten. Tab. 3.1. fasst die einzelnen Parameter beider Auswertungsebenen zusammen.

<b>Tabelle 3.1.: Verwendete Parameter für den Vergleich zwischen den Fallgruppen</b>	
<b>Vollständiges Kollektiv</b>	<b>Interne Stanzbiopsie</b>
Patientenalter bei Diagnose, PSA-Wert (ng/ml), Prostatavolumen (PV in ccm), Prostatagewicht (PG in g), Tumorklassifikation (TNM), Kumulativer ISUP-Grad der Stanze, Resektionsstatus (R)	Zahl der gestanzten Positionen/ Gesamtanzahl der Stanzen, Zahl der Karzinom-befallenen Positionen/ Zahl der Tumorstanzen, maximaler Gleason-Score, maximale Tumورlänge Perineuralscheideninfiltration in der Stanze, verantwortlicher Facharzt/ Befunder, CD57, PTEN

Zur Charakterisierung wurde das Patientenkollektiv nach den ISUP-Graden der PVE gruppiert. Als diskordant wurden Fälle bewertet, bei welchen sich der ISUP-Grad von Stanzbiopsie und PVE um mindestens einen Grad unterschied. Ihnen wurden die konkordanten Fälle, also die mit demselben ISUP-Grad in Stanzbiopsie und PVE gegenübergestellt. In einigen Belangen hat sich diese Kategorisierung der Fälle als unzureichend erwiesen, da sowohl Fälle mit sehr gut differenzierten (Grad 1) als auch schlecht differenzierten Karzinomen (Grad 5) in beide Gruppen gleichermaßen einfließen und Zusammenhänge zwischen ISUP-Grad und Parametern wie der Tumorausdehnung und PSA-Wert nicht berücksichtigt wurden.



Erweiterte Kriterien der aktiven Überwachung berücksichtigend, erschien es daher sinnvoll die Karzinome in gut (low/ISUP-Grad 1 oder 2) und schlecht differenziert (high/ISUP-Grad  $\geq 3$ ) zu unterteilen und vier Prognosegruppen zu definieren:

- LL (low-low) – prä- und postoperativer ISUP- Grad  $\leq 2$
- LH (low-high) – präoperativer ISUP-Grad  $\leq 2$ , postoperativer ISUP-Grad  $\geq 3$
- HL (high-low) – präoperativer ISUP-Grad  $\geq 3$ , postoperativer ISUP-Grad  $\leq 2$
- HH (high-high) – prä- und postoperativer ISUP-Grad  $\geq 3$

Für die Auswertung wurde das Tumorstadium in lokal begrenzt (pT2) und nicht lokal begrenzt ( $\geq$  pT3a) unterteilt.

Statistisch wurden einfache Häufigkeiten berechnet. Die Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests eruiert. Nicht normal verteilte, kontinuierliche Variablen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test (mehrere Gruppen) bzw. Mann-Whitney-U-Test (zwei Gruppen) untersucht. Zum Vergleich normalverteilter, kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Gruppen wurde der t-Test bzw. der Wilcoxon-Test verwendet. Für die Analyse mehrerer Gruppen diente eine einfaktorielle ANOVA. Die post-hoc-Testung erfolgte jeweils mit Bonferroni-Korrektur. Kategoriale Variablen wurden mittels  $\chi^2$ -Test oder exaktem Fisher -Test analysiert. Die post-hoc-Testung folgte über einen zellweisen Vergleich (Beasley T.M. & Schumacker R.E., 1995). Der Lavene-Test diente der Untersuchung auf Gleichheit der Varianzen, bei seiner Signifikanz wurden ein Welch- und ein Brown-Forsythe-Test angeschlossen. Die Korrelation von Parametern wurde nach Spearman Rho getestet. Die Berechnung erfolgte mittels des Programms „Statistical Package for social science“ (SPSS, Version 24.0.0, IBM Corp.). Als signifikant wurde ein p-Wert  $< 0,05$  und als hochsignifikant ein p-Wert  $< 0,001$  eingestuft. Der Boxplot wurde mit Hilfe des BoxPlotR-webtools erstellt (<http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakteristik des Patientenkollektivs

Die initiale Diagnose des Prostatakarzinoms wurde in 123 der 200 untersuchten Fälle hausintern gestellt. In 118 Fällen erfolgte die Diagnose im Rahmen der standardisierten Stanzbiopsie und fünfmal, also in 2,5 %, war sie Zufallsbefund nach transurethraler Resektion (TUR). Bei den intern stanzbiopsisch gesicherten Karzinomen lagen im Schnitt 12 Stenzen aus 6 Stanzpositionen zur Befundung vor. Unterschiede zwischen den ISUP-Graden, konkordanten und diskordanten Befunden oder den Prognosegruppen zeigten sich nicht. Unter den mittels TUR gesicherten Karzinomen befand sich ein neuroendokrines Karzinom, welches nicht nach ISUP oder Gleason graduiert wird.

Die übrigen 77 Karzinome wurden primär auswärts diagnostiziert. In zwei dieser Fälle war Gleason-Score 7 nicht subspezifiziert worden, sodass eine Zuordnung zu ISUP-Grad 2 oder 3 nicht möglich war. Folglich wurden die Daten beider Fälle in der gruppierten Auswertung nicht berücksichtigt.

#### 4.1.1. Das Gesamtkollektiv

Das durchschnittliche Patientenalter bei Diagnose betrug 66 Jahre. Der jüngste Patient erhielt die Diagnose „Prostatakarzinom“ im Alter von 47 Jahren, der älteste Patient im Alter von 79 Jahren. Der präoperative PSA-Wert war mit 12,75 ng/ml im Schnitt deutlich erhöht, zeigte aber mit einem Minimum von 0,11 ng/ml und einem Maximum von 97 ng/ml eine große Schwankungsbreite (vgl. Tab. 4.1.).

Tabelle 4.1.: Eigenschaften des Gesamtkollektivs				
Kriterium	Mittelwert (Standardabweichung)	Minimum	Maximum	Datenmenge
Alter	66 ( $\pm 7$ )	47	79	200
präop. PSA-Wert (ng/ml)	12,75 ( $\pm 13,7$ )	0,11	97	171
Prostatavolumen (cm <sup>3</sup> )	53,56 ( $\pm 38,2$ )	15	343	85
Prostatagewicht (g)	60,57 ( $\pm 27,6$ )	26	158	190

In 45 % (90/200) der Fälle wurde ein organbeschränktes Karzinom (pT2) diagnostiziert, dieses infiltrierte in 87,5 % (79/90) allerdings bereits beide Prostatalappen (pT2c). Lymphknotenmetastasen traten zum Operationszeitpunkt bei organbeschränkten Karzinomen nicht auf. Abb. 4.1. gibt die Verteilung von Tumorklassifikationskriterien des Gesamtkollektivs wieder.

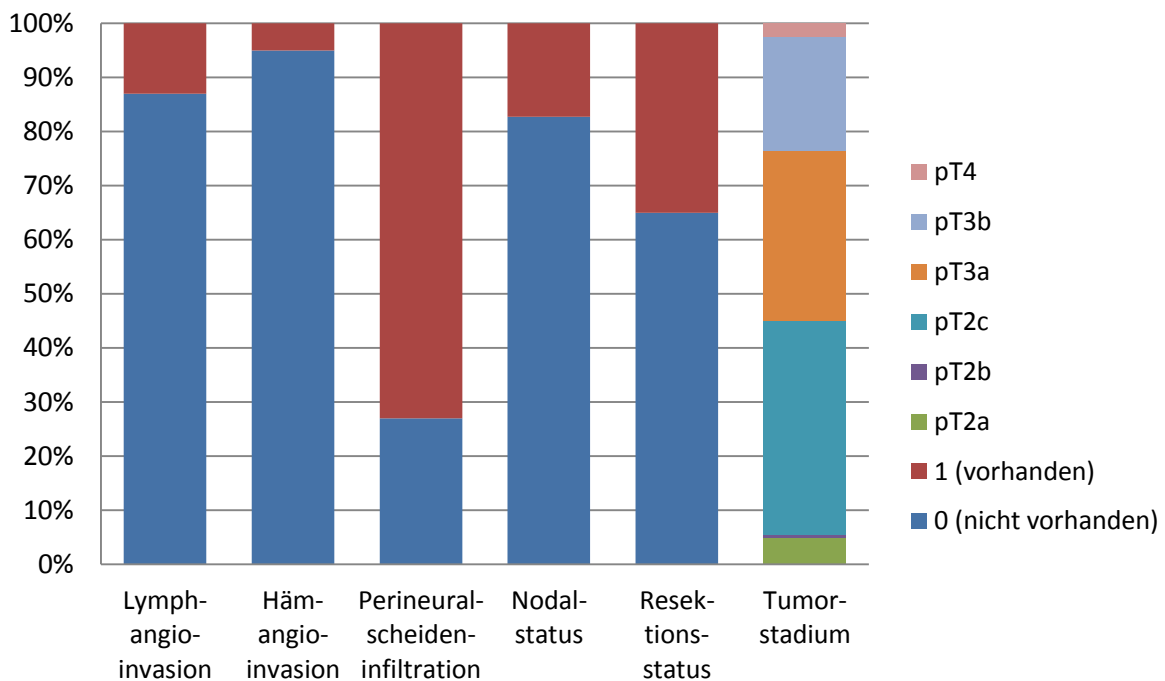


Abbildung 4.1.: Verteilung der Kriterien der Tumorklassifikation im Gesamtkollektiv

#### 4.1.2. Verteilung der ISUP-Grade

Die Verteilung der prä- und postoperativen ISUP-Grade unterschied sich hochsignifikant ( $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ , Verteilung siehe Abb. 4.2.). ISUP-Grad 2 war sowohl prä- als auch postoperativ mit Anteilen von 33,5 % (66/197) und 38 % (75/197) der häufigste vergebene Grad. Am zweithäufigsten postoperativ und doppelt so häufig wie präoperativ wurde ISUP-Grad 3 vergeben. ISUP-Grad 1 wurde präoperativ nahezu dreimal häufiger diagnostiziert als postoperativ. Von ihnen wiesen 21 % (5/24) einen Gleason-Score 5 (3 + 2) auf, allen weiteren lag ein Gleason-Score 6 (3 + 3) zugrunde. ISUP-Grad 4 trat präoperativ doppelt so häufig auf wie postoperativ. Der Anteil war mit 6,5 % (13/197) präoperativ und 3 % (6/197) postoperativ jeweils sehr gering (Abb. 4.2./Tab. 4.2.).

Der durchschnittliche postoperative ISUP-Grad war mit 2,72 (Standardabweichung  $\pm 1,2$ ) höher als der präoperative ISUP-Grad mit durchschnittlich 2,3 (Standardabweichung  $\pm 1,3$ ). Der Unterschied ist als hochsignifikant zu werten (Wilcoxon-Test,  $p < 0,001$ ).

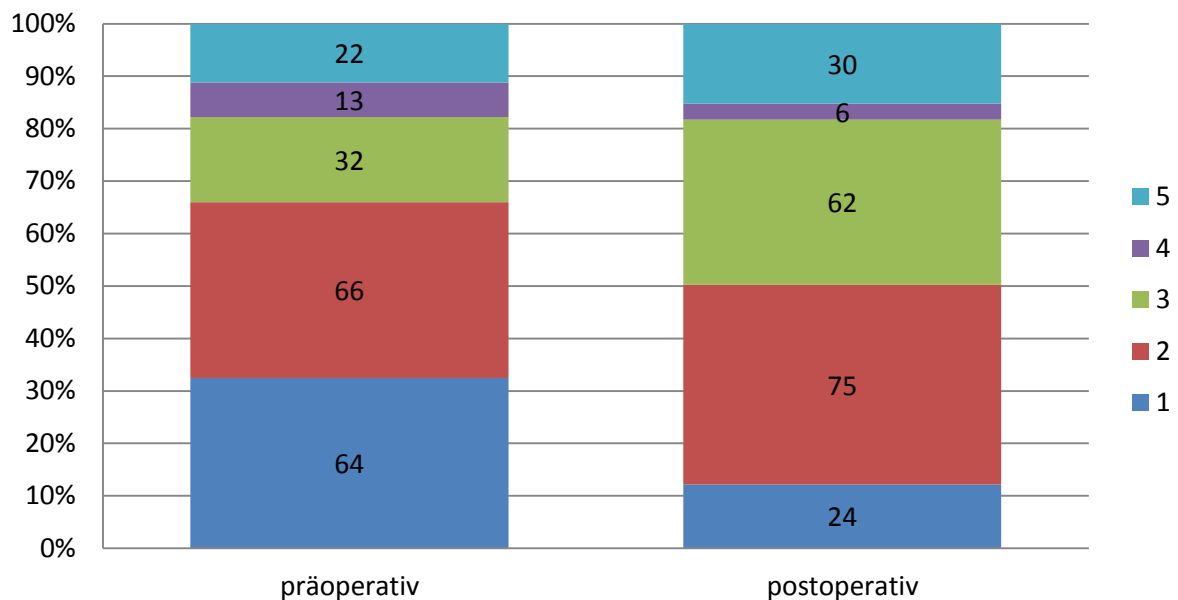


Abbildung 4.2.: Verteilung der ISUP-Grade prä- und postoperativ, TUR-Befunde inkludiert

#### 4.1.3. Gruppenprofil der postoperativen ISUP-Grade

Mit steigendem postoperativen ISUP-Grad nahmen der durchschnittliche PSA-Wert sowie der Anteil der Lymphknotenmetastasen (pN1), Lymphangioinvasionen (L1), Hämangioinvasionen (V1) und Perineuralscheideninfiltrationen (Pn1) proportional zu. Der Anteil der lokal begrenzten Karzinome (pT2) hingegen sank mit steigendem ISUP-Grad (Tab. 4.2.). Die Verteilung der Tumorstadien zwischen den einzelnen ISUP-Graden unterschied sich hochsignifikant (Abb. 4.3.,  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ). Patienten mit einem höheren ISUP-Grad zeigten auch höhere Tumorstadien. Die Werte der ISUP-Grad-Gruppe 4 wichen bei sehr kleiner Gruppengröße teilweise von der oben beschriebenen Kontinuität ab. Weitere Gruppencharakteristika der einzelnen ISUP-Grade sind Tab. 4.2. zu entnehmen.

Tabelle 4.2.: Parametervergleich der einzelnen, postoperativen ISUP-Grade, Teil 1

	PVE- ISUP-Grad					p-Wert
	1	2	3	4	5	
<b>Fallzahl</b>	24(12%)	75(38%)	62(31,5%)	6(3%)	30(15,5%)	
<b>Alter</b>	65,7(±7,8)	65,1(±6,7)	66,1(±7,1)	66,5(±9,6)	68,1(±6,7)	0,388 <sup>°</sup>
<b>PSA (ng/ml)</b>	6,3(±4,1)	8,58(±5,9)	17,48(±17)	14,74(±8,4)	19,74(±19,9)	<0,001 <sup>•</sup>
<b>PV (cm<sup>3</sup>)</b>	53,4(±18,8)	46,9(±20,1)	59,5(±59,9)	31,5(±5)	60,6(±23,1)	0,248 <sup>•</sup>
<b>PG (g)</b>	67,8(±34,5)	56,6(±23,9)	58,4(±27,3)	48,3(±10,2)	72,9(±30,2)	0,019 <sup>•</sup>
<b>pT2</b>	22(91,7%)	48(64%)	15(23,8%)	3(50%)	2(6,6%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>pN1</b>	0/21(0%)	1/71 (1,4%)	12/61(19,7%)	1/6(16,7%)	19/31(61,3%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>L1</b>	0(0%)	1(1,3%)	9(14,3%)	0(0%)	16(51,6%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>V1</b>	0(0%)	0(0%)	1(1,6%)	0(0%)	8(25,8%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>Pn1</b>	9(37,5%)	46(61,3%)	54(85,7%)	6(100%)	31(100%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>R1</b>	1(4,2%)	20(26,7%)	23(36,5%)	2(33,3%)	23(74,2%)	<0,001 <sup>*</sup>

Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen (PV) und Prostatagewicht (PG) sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Lokal begrenzte Karzinome (pT2), Lymphknotenmetastasen (pN1), Lymphangioinvasion (L1), Hämangioinvasion (V1), Perineuralscheideninfiltration (Pn1) und histologischer Tumornachweis im Resektatrand (R1) sind jeweils als absolute Anzahl und in Klammern als prozentualer Anteil an der Gruppenfallzahl angegeben. Verwendete Tests: \* - X<sup>2</sup>-Test, ° - ANOVA, • - Kruskal-Wallis-Test (Vergleich der Mediane, diese nicht angegeben)

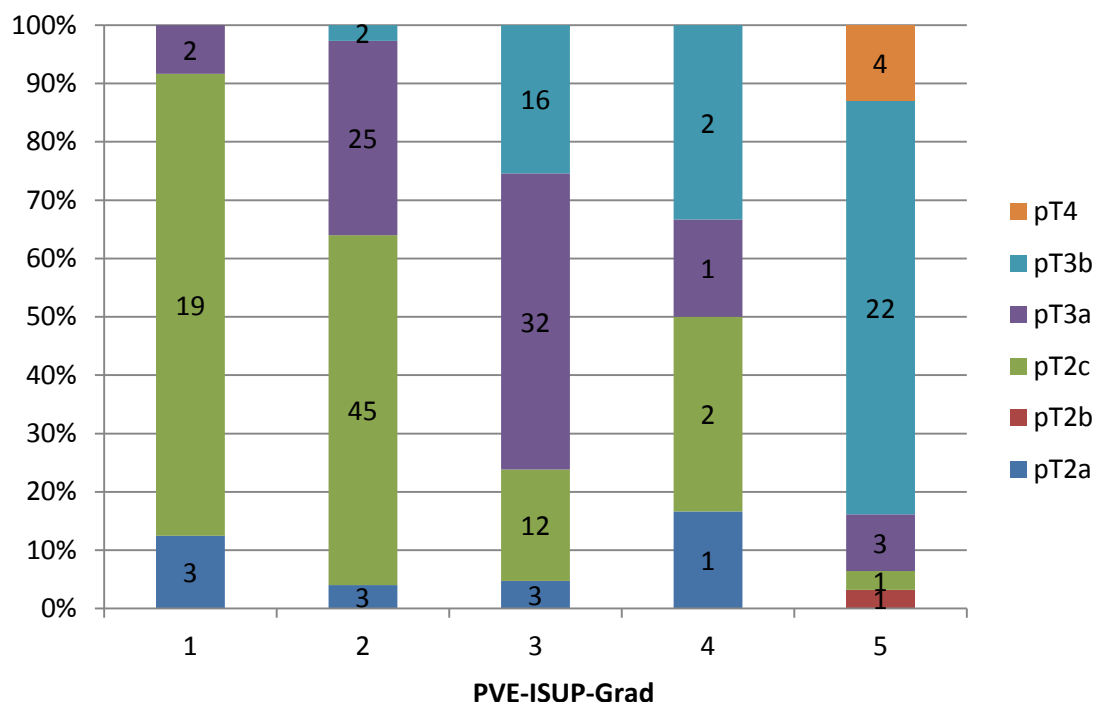


Abbildung 4.3.: Verteilung der Tumorstadien in den einzelnen postoperativen ISUP-Graden

Sowohl die Anzahl Tumor-befallener Stanzpositionen als auch die Anzahl der Tumorstanzen nahm mit steigendem ISUP-Grad zu (Tab. 4.3.). Zwischen Grad-Gruppe 1 und 5 zeigte sich eine Verdopplung der Tumor-befallenen Positionen und sogar eine Verdreifachung der Tumorstanzen. Außerdem waren die Tumordinfiltrate in Grad-Gruppe 5 im Mittel annähernd

dreimal so lang wie in Grad-Gruppe 1. Die Tumurlänge stieg über die zunehmenden Grade mit Ausnahme der Grad-Gruppe 4 kontinuierlich an. Eine Tendenz ließ sich hinsichtlich einer zunehmenden Anzahl von Perineuralscheideninfiltrationen in der Stanzbiopsie erkennen, allerdings sind die Unterschiede nicht signifikant.

**Tabelle 4.3.: Parametervergleich der einzelnen, postoperativen ISUP-Grade, Teil 2**

PVE- ISUP-Grad						p-Wert
	1	2	3	4	5	
<b>Fallzahl</b>	11	44	43	3	17	
<b>Tumorpositionen</b>	2,3(±1,1)	3,4(±1,7)	3,2(±1,8)	2(±0)	4,7(±1,6)	0,062 <sup>•</sup>
<b>Tumorstanzen</b>	2,8(±2,1)	4,3(±2,6)	4,2(±2,8)	2,7(±1,2)	9,5(±6,1)	<0,001 <sup>•</sup>
<b>max. Tumurlänge (mm)</b>	3,6(±2,9)	5,3(±3,6)	7,2(±5,4)	4,7(±4,6)	10,7(±3,5)	<0,001 <sup>•</sup>
<b>Pn1</b>	1(9,1%)	4(9,1%)	8(18,6%)	0(0%)	6(35,3%)	0,116 <sup>*</sup>
Die maximale Tumurlänge sowie Tumorposition und –stanzen sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Die Perineuralscheideninfiltration (Pn1) ist als absolute Anzahl und prozentualer Anteil an der Gruppenfallzahl in Klammern angegeben. Verwendete Tests: * - $\chi^2$ -Test, • - Kruskal-Wallis-Test (Vergleich der Mediane, diese nicht angegeben)						

## 4.2. Risikofaktoranalyse konkordanter und diskordanter Befunde

### 4.2.1. Verteilung

Sowohl nach interner als auch nach externer Stanzbiopsie zeigten jeweils knapp die Hälfte der Fälle konkordante ISUP-Grade mit der PVE (Vergleich Konkordanz intern/extern, exakter Fisher-Test,  $p = 0,555$ ). Lagen diskordante Befunde vor, so war postoperativ überwiegend eine Hochgraduierung notwendig (intern 78,9 % (45/57), extern 87,5 % (35/40), exakter Fisher-Test,  $p = 0,762$ ). Die Verteilung konkordanter und diskordanter Befunde unterschied sich nicht signifikant zwischen intern und extern gesicherten Karzinomen. Die Konkordanz in den einzelnen ISUP-Grad-Gruppen war wie folgt: 1 - 32,8 % (20/61), 2 - 54,5 % (36/66), 3 - 64,5 % (20/31), 4 - 0 % (0/13), 5 - 86,4 % (19/22). Abb. 4.4. illustriert die Verteilung konkordanter und diskordanter Befunde nach interner und externer Stanzbiopsie und die Verschiebung vom prä- zum postoperativen ISUP-Grad anhand des gesamten Patientenkollektivs.

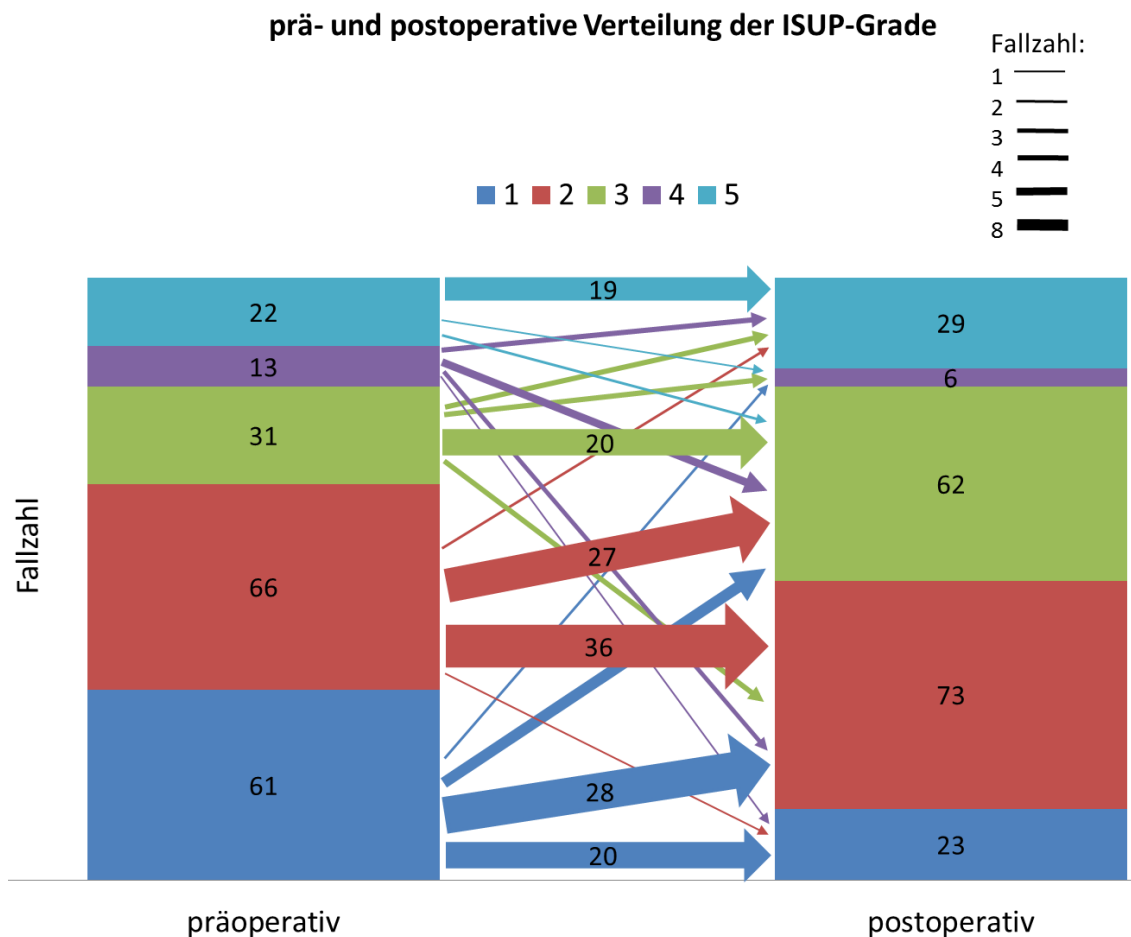
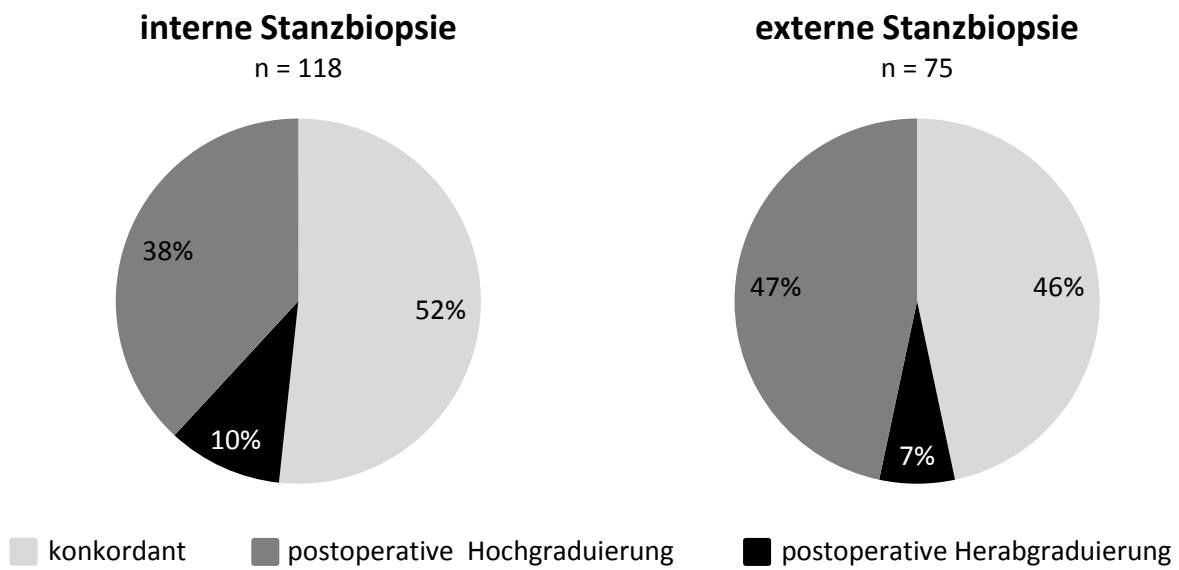


Abbildung 4.4.: Korrelation und Dynamik prä- und postoperativer Graduierung, oben - Verteilung konkordanter und diskordanter Befunde nach interner und externer Stanzbiopsie, unten - prä- und postoperative Verteilung der ISUP-Grade und Verschiebung der Graduierung

#### 4.2.2. Vergleich konkordanter und diskordanter Befunde

Im Fall der Diskordanz lagen zwischen den Parametern der hochgraduierten und herabgraduierten Fälle keine signifikanten Unterschiede vor, sie wurden daher zusammengefasst. Der durchschnittliche präoperative ISUP-Grad konkordanter und diskordanter Befunde unterschied sich signifikant und war bei den diskordanten Befunden niedriger als bei den konkordanten Befunden. Der postoperative ISUP-Grad diskordanter Befunde wiederum lag etwas höher als der ISUP-Grad konkordanter Befunde. Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen und -gewicht sowie der Anteil der lokal begrenzten Karzinome entsprachen jeweils dem Gesamtkollektiv (siehe 4.1.), die Verteilung der Tumorstadien unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Zahlenwerte sind Tab. 4.4. zu entnehmen.

**Tabelle 4.4.: Parametervergleich konkordant/diskordant, Teil 1**

	<b>konkordant</b>	<b>diskordant</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Fallzahl</b>	96	97	
<b>Alter</b>	66(±7,2)	65,9(±6,9)	0,895 <sup>†</sup>
<b>PSA (ng/ml)</b>	13,7(±16,2)	12,2(±10,6)	0,458 <sup>†</sup>
<b>präop. ISUP</b>	2,58(±1,4)	2,06(±1,2)	0,005 <sup>†</sup>
<b>PV (cm<sup>3</sup>)</b>	50,4(±21,6)	57,3(±52)	0,446 <sup>†</sup>
<b>PG(g)</b>	61,1(±26,2)	61,5(±29,3)	0,922 <sup>†</sup>
<b>postop. ISUP</b>	2,58(±1,4)	2,85(±0,9)	0,127 <sup>†</sup>
<b>pT2</b>	44(45,8%)	43(44,3%)	0,474*
<b>pN1</b>	16/91(17,5%)	15/94(15,9%)	0,460*
<b>L1</b>	10(10,4%)	15(15,5%)	0,266*
<b>V1</b>	6(6,3%)	3(3,1%)	0,244*
<b>Pn1</b>	67(69,8%)	77(79,4%)	0,093*
<b>R1</b>	31(32,3%)	36(37,1%)	0,324*

Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen (PV), Prostatagewicht (PG) und prä- sowie postoperativer ISUP-Grad sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Lokal begrenzte Karzinome (pT2), Lymphknotenmetastasen (pN1), Lymphangioinvasion (L1), Hämangioinvasion (V1), Perineuralscheideninfiltration (Pn1) und histologischer Tumornachweis im Resektatrand (R1) sind jeweils als absolute Anzahl und in Klammern als prozentualer Anteil an der Gruppenfallzahl angegeben. Verwendete Tests: \* - X<sup>2</sup>-Test, <sup>†</sup> - t-Test

Im Schnitt lag bei den konkordanten Fällen präoperativ eine Tumorstanze mehr vor und das Karzinominfiltrat war 1 mm länger als bei den diskordanten Befunden. Auch war die Anzahl Tumor-befallener Stanzpositionen und der Perineuralscheideninfiltrationen etwas höher in der erstgenannten Gruppe. Diese Ergebnisse stellten allerdings nur einen Trend dar und unterschieden sich nicht signifikant (vgl. Tab. 4.5.). In jeweils knapp einem Drittel der Fälle erstellte derselbe Pathologe sowohl den prä- als auch den postoperativen Befund.



**Tabelle 4.5.: Parametervergleich konkordant/diskordant, Teil 2**

	<b>konkordant</b>	<b>diskordant</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Fallzahl</b>	61	57	
<b>gleicher Befunder</b>	22(36,1%)	17(29,8%)	0,558*
<b>Tumorpositionen</b>	3,6(±1,9)	3,1(±1,6)	0,067 <sup>†</sup>
<b>Tumorstanzen</b>	5,2(±4,1)	4(±2,6)	0,142 <sup>†</sup>
<b>max. Tumورlänge (mm)</b>	6,9(±4,4)	5,9(±4,9)	0,253 <sup>†</sup>
<b>Pn1</b>	13(21,3%)	6(10,5%)	0,136*

Die maximale Tumورlänge sowie Tumورposition und -stanzen sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Gleicher Befunder von Stanz- und PVE-Präparat und die Perineuralscheideninfiltration (Pn1) sind als absolute Anzahl und prozentualer Anteil an der Gruppenfallzahl in Klammern angegeben. Verwendete Tests: \* -  $\chi^2$ -Test, <sup>†</sup> - t-Test

### 4.3. Prognosegruppen

#### 4.3.1. Verteilung

Die Verteilung der Fälle auf die Prognosegruppen unterschied sich zwischen intern und extern nicht signifikant und wurde daher zusammengefasst ( $\chi^2$ ,  $p = 0,213$ , Abb. 4.5.). Nahezu die Hälfte aller Fälle zeigte prä- und postoperativ einen ISUP-Grad  $\leq 2$  (LL). Der zweitgrößte Anteil der Patienten wies sowohl prä- als auch postoperativ einen ISUP-Grad  $\geq 3$  auf (HH). Zusammengenommen war somit präoperativ in drei Viertel der Fälle eine valide Zuordnung zu einer gut und schlecht differenzierten Erkrankung möglich. In 83 % (39/47) der postoperativ abweichend graduierten Fälle erfolgte eine Hochgraduierung.

Mit Einteilung der Prognosegruppen ergab sich für die ISUP-Graduierung an der Stanzbiopsie ein hoher positiver prädiktiver Wert und ein geringerer negativer prädiktiver Wert. Das bedeutet, dass die ISUP-Graduierung an der Stanzbiopsie sehr gut geeignet scheint, ein schlecht differenziertes Karzinom für das Gesamtorgan zu prognostizieren. Schwächer ist hingegen die Vorhersagekraft eines gut differenzierten Karzinoms (Tab. 4.6.).

**Tabelle 4.6. Ergebnisse der Kontingenztafel zu kategorisierten ISUP-Graden**

<b>PPW</b>	<b>NPW</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
87,9%	69,3%	59,8%	91,7%

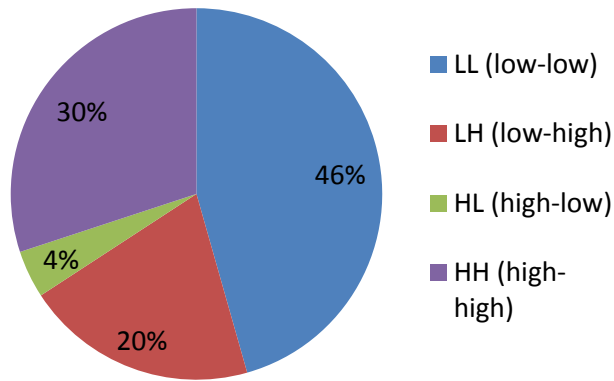


Abbildung 4.5.: Verteilung der Fälle auf die Risikogruppen, n= 193, LL (low-low) - prä- und postoperativer ISUP-Grad  $\leq 2$ ; LH (low-high) - postoperative Hochgraduierung auf ISUP-Grad  $\geq 3$ ; HL (high-low) - postoperative Herabgraduierung auf ISUP-Grad  $\leq 2$ ; HH (high-high) - prä- und postoperativer ISUP-Grad  $\geq 3$

#### 4.3.2. Vergleich der Prognosegruppen

Die Zahlenwerte der unterschiedlichen Parameter sowie die Signifikanzniveaus des allgemeinen Gruppenvergleichs sind den Tabellen 4.7. und 4.8. zu entnehmen. Abb. 4.6. illustriert darüber hinaus die Tumurlänge in den Stanzbiopsien aller Gruppen.

##### Vergleich der LL- und LH-Gruppe

Patienten der LH-Gruppe wiesen einen signifikant höheren medianen PSA-Wert und präoperativen ISUP-Grad auf (post-hoc Mann-Whitney-U-Test und Bonferroni-Korrektur,  $p = 0,018/0,006$ ). Alter und Prostatagewicht unterschieden sich nicht zwischen diesen Gruppen (Bonferroni,  $p > 0,05$ ). In der LH-Gruppe fanden sich häufiger lokal fortgeschrittene Tumorstadien, Lymphknotenmetastasen, Lymphangioinvasionen, R1-Resektionen und Perineuralscheideninfiltrationen (post-hoc zellenweise,  $p < 0,006$ ). Tendenziell war außerdem die Tumurlänge in der Stanzbiopsie länger (Bonferroni,  $p > 0,05$ ).

##### Vergleich der HL- und HH-Gruppe

Zwar waren die mittleren PSA-Werte der HL- und HH-Gruppe deutlich unterschiedlich, signifikant war das Ergebnis allerdings nicht. Auch präoperativer ISUP-Grad, Alter und Prostatagewicht unterschieden sich nicht signifikant zwischen diesen Gruppen (Bonferroni,  $p > 0,05$ ). In der HH-Gruppe fanden sich signifikant mehr Perineuralscheideninfiltrationen (zellenweise,  $p = 0,001$ ). In den übrigen Kategorien der Tumorklassifikation waren zwar

Tendenzen bezüglich einer ausgedehnteren Grunderkrankung in der HH-Gruppe zu erkennen, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant (zellenweise,  $p > 0,006$ ). Bezüglich Tumurlänge, Tumorstanzen und Tumorpositionen zeigten sich tendenziell ebenfalls höhere Werte in der HH-Gruppe (Bonferroni,  $p > 0,05$ ).

### Vergleich der LH- und HH-Gruppe

Patienten der HH-Gruppe waren mit durchschnittlich 5 Jahren signifikant älter und wiesen bereits signifikant mehr Lymphknotenmetastasen als Patienten der LH-Gruppe auf (Bonferroni/zellenweise,  $p < 0,05/0,006$ ). In den weiteren Kriterien der Tumorklassifikation, des PSA-Wertes und der Tumurlänge in der Stanzbiopsie waren Tendenzen einer ausgedehnteren Tumorerkrankung in der HH-Gruppe zu erkennen (zellenweise/Bonferroni,  $p > 0,05/0,006$ ).

### Vergleich der LL- und HL-Gruppe

Zwischen diesen beiden Gruppen fanden sich nach post hoc-Testung keine signifikanten Unterschiede (Bonferroni/zellenweise,  $p > 0,05$ ).

**Tabelle 4.7.: Parametervergleich der Prognosegruppen, Teil 1**

	LL	LH	HL	HH	p-Wert
<b>Fallzahl</b>	88	39	8	58	
<b>Alter</b>	64,8(±7)	63,8(±7,4)	69,1(±6,3)	68,8(±6)	<0,001 <sup>°</sup>
<b>PSA (ng/ml)</b>	8,1(±5,8)	14,4(±13,4)	9,3(±2,5)	20,6(±19,7)	<0,001 <sup>•</sup>
<b>PV (cm<sup>3</sup>)</b>	47,8(±20,6)	57,4(±74,9)	55,3(±14,3)	59,1(±24,6)	0,694 <sup>•</sup>
<b>PG(g)</b>	58,4(±25,6)	56,2(±28,3)	82,3(±35,9)	67(±27,9)	0,033 <sup>°</sup>
<b>präop. ISUP</b>	1,4(±0,5)	1,7(±0,4)	3,5(±0,5)	4(±1)	<0,001 <sup>•*</sup>
<b>postop. ISUP</b>	1,8(±0,4)	3,2(±0,5)	1,9(±0,4)	3,9(±0,9)	<0,001 <sup>•*</sup>
<b>pT2</b>	63(71,6%)	10(25,6%)	4(50%)	10(17,2%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>pN1</b>	0/81(0%)	7/38(18,4%)	1/8(12,5%)	23/58(39,7%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>L1</b>	0(0%)	6(15,4%)	1(12,5%)	17(29,3%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>V1</b>	0(0%)	1(2,6%)	0(0%)	8(13,8%)	0,001 <sup>*</sup>
<b>Pn1</b>	52(59,1%)	35(89,7%)	3(37,5%)	53(91,4%)	<0,001 <sup>*</sup>
<b>R1</b>	19(21,6%)	17(43,6%)	2(25%)	28(48,3%)	0,004 <sup>*</sup>

Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen (PV), Prostatagewicht (PG) und prä- und postoperativer ISUP-Grad (zur Veranschaulichung) sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Lokal begrenzte Karzinome (pT2), Lymphknotenmetastasen (pN1), Lymphangiainvasion (L1), Hämangiainvasion (V1), Perineuralscheideninfiltration (Pn1) und histologischer Tumornachweis im Resektatrand (R1) sind jeweils als absolute Anzahl und in Klammern als prozentualer Anteil an der Gruppenfallzahl angegeben.  
Verwendete Tests: \* -  $\chi^2$ -Test, ° - ANOVA, • - Kruskal-Wallis-Test (Vergleich der Mediane, diese nicht angegeben)

Tabelle 4.8.: Parametervergleich der Prognosegruppen, Teil 2

	LL	LH	HL	HH	p-Wert
<b>Fallzahl</b>	49	24	6	39	
<b>gleicher Befunder</b>	13(26,5%)	7(29,2%)	4(66,6%)	15(38,46%)	0,213*
<b>Tumorpositionen</b>	3,2(±1,7)	3,25(±1,8)	2,7(±1,2)	3,74(±2,1)	0,496•
<b>Tumorstanzen</b>	4,02(±2,5)	4,21(±2,6)	3(±2)	5,77(±5,5)	0,474•
<b>max. Tumورlänge (mm)</b>	4,57(±3,6)	6,44(±5,1)	6,75(±0,3)	9(±4,3)	0,001•
<b>Pn1</b>	5(10%)	3(12,5%)	0(0%)	11(28%)	0,076*

Die maximale Tumورlänge sowie Tumorposition und –stanzen sind jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Gleicher Befunder von Stanz- und PVE-Präparat und die Perineuralscheideninfiltration (Pn1) sind als absolute Anzahl und prozentualer Anteil an der Gruppenfallzahl in Klammern angegeben. Verwendete Tests: \* -  $\chi^2$ -Test, • - Kruskal-Wallis-Test (Vergleich der Mediane, diese nicht angegeben)

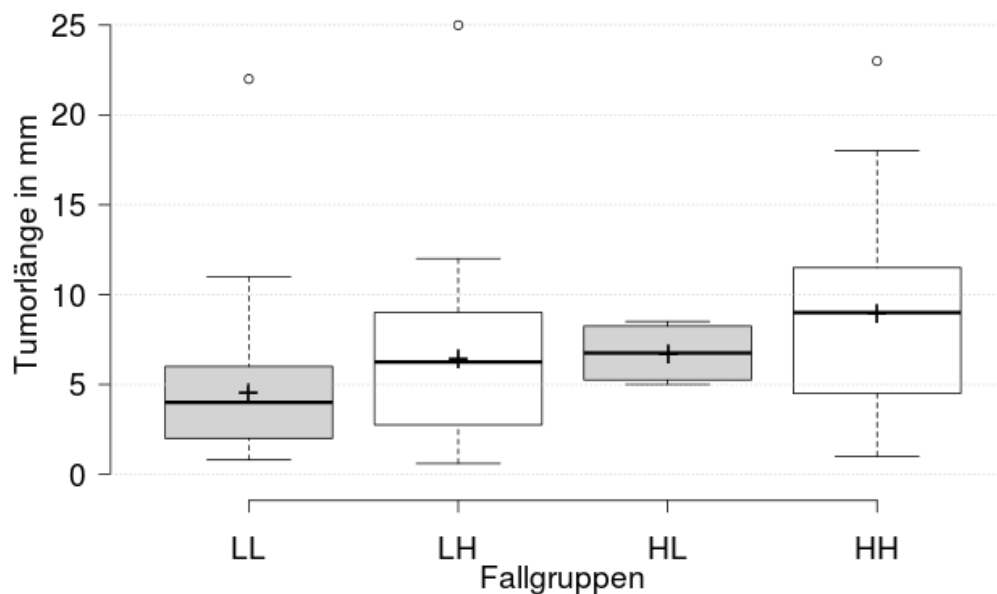


Abbildung 4.6.: Boxplots zum Vergleich der maximalen Tumورlänge in der Stanzbiopsie zwischen den Prognosegruppen, + Mittelwert, -Median, Boxbereich - 25-75 %, Whiskers - Bereich ohne Ausreißer, kleine Kreise - Ausreißer

#### 4.4. Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen

Histologische Schnitte je einer Position aller hausinternen Stanzbiopsien mit einem ISUP-Grad  $\leq 2$  (Stanzen der Gruppen LL und LH) wurden mit CD57- und PTEN-Antikörpern markiert. In 3 Fällen waren keine Tumoranteile mehr im Gewebe enthalten. Somit lagen in der LL-Gruppe 48 und in der LH-Gruppe 22 Färbeergebnisse je Antikörper zur Auswertung vor.

##### 4.4.1. CD57

Eine homogene zytoplasmatisch-membranöse Färbung ließ sich in 59 der 70 Fälle (84,3 %) nachweisen. Die übrigen Präparate zeigten eine CD57-Expression in mindestens 60 % der Tumorzellen. Abb. 4.8. zeigt exemplarisch die verschiedenen Verteilungsmuster.

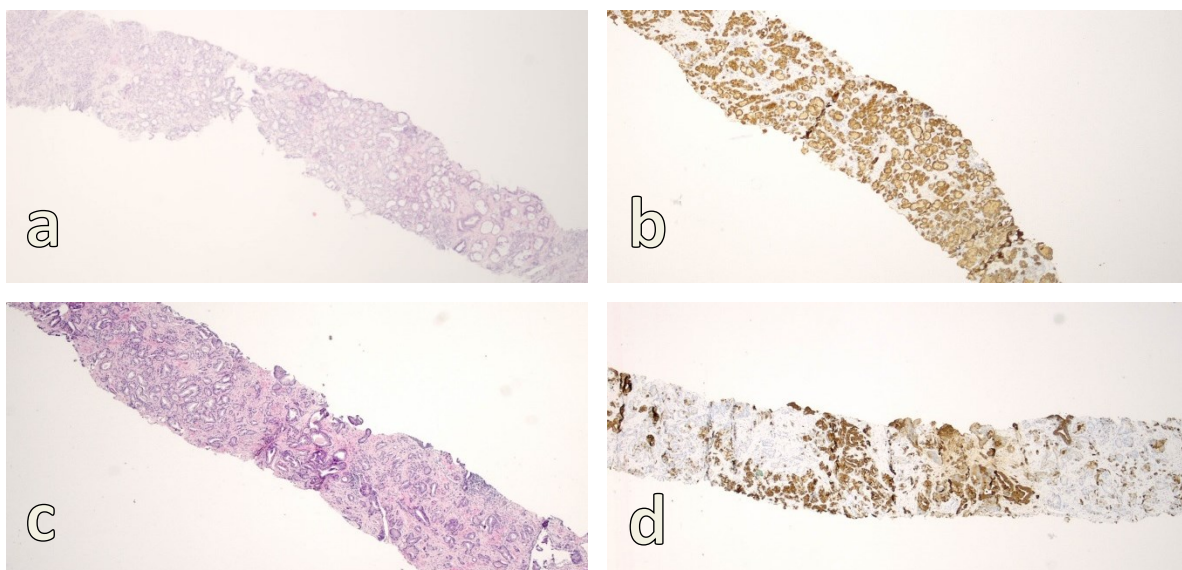


Abbildung 4.7.: Färbeergebnisse der CD57-Expression, Vergrößerung: 25x; obere Reihe - homogene CD57-Expression (b) und Parallelschnitt mit HE-Färbung (a), untere Reihe - heterogene CD57-Expression (d) und Parallelschnitt mit HE-Färbung (c)

Die Verteilung der Färbeergebnisse auf die LL- und LH-Gruppe unterschied sich signifikant (exakter Fisher-Test,  $p = 0,003$ ; Abb. 4.8.), so fand sich eine vollständige Expression in nahezu allen Karzinomzellen mit 87,8 % (45/48) gegenüber 63,6 % (14/22), häufiger in der LL-Gruppe. Homogene Färbeergebnisse waren ferner signifikant häufiger in lokal begrenzten Tumorstadien nachzuweisen ( $\chi^2$ ,  $p = 0,0215$ ; Abb. 4.8.). Der Anteil der Patienten mit

Lymphknotenmetastasen sowie R1-Resektion variierte zwischen den beiden Färbegruppen nicht signifikant ( $\chi^2$ ,  $p = 0,232/0,719$ ). Signifikante Divergenzen ergaben sich auch nicht im Hinblick auf Alter und PSA-Wert (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,746/0,310$ ).

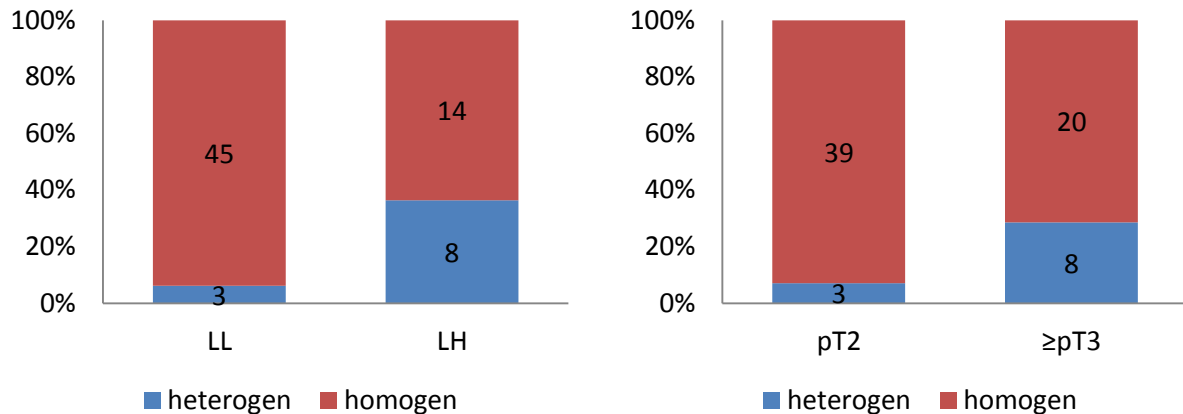


Abbildung 4.8.: Korrelation der CD57-Expression mit postoperativer Hochgraduierung und Tumorausdehnung, Verteilung der CD57-Färbeargebnisse „homogen“ und „inhomogen“ - links auf die LL- und LH-Gruppe, rechts auf lokal begrenzte (pT2) und lokal fortgeschrittene ( $\geq$  pT3)

#### 4.4.2. PTEN

Die Zellen, welche einen immunhistochemischen Verlust von PTEN aufwiesen, exprimierten den Marker weder zytoplasmatisch noch nukleär. Eine vollständige PTEN-Expression fand sich in 62,9 % (44/70) der Fälle, 27,1 % (19/70) zeigten einen partiellen und 7,1 % (5/70) einen kompletten Verlust von PTEN. In zwei Fällen war die Färbeintensität der Tumorzellen deutlich schwächer, als die der umgebenden Drüsen (siehe 3.3., Abb. 4.9.).

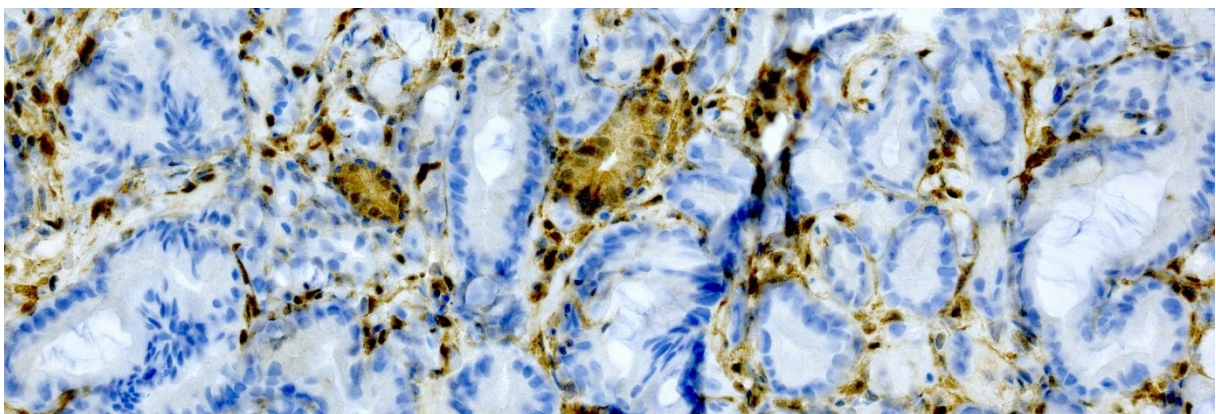


Abbildung 4.9.: Beispiel einer heterogenen PTEN-Expression, Vergrößerung: 200x; partieller Verlust der PTEN-Expression, zahlreiche negative Drüsen umrahmen zwei Drüsen mit erhaltener Expression

Die Verteilung der PTEN-Expression auf die LL- und LH-Gruppe ließ eine Tendenz erkennen, jedoch bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $X^2$ ,  $p = 0,302$ ). Eine erhaltene Expression fand sich bei 68,8 % (33/48) der Fälle der LL-Gruppe gegenüber 50 % (11/22) der Fälle der LH-Gruppe (Fisher exact Test,  $p=0,183$ ). Der Anteil der Fälle mit einem partiellen Verlust war in der LL-Gruppe mit 25 % (12/48) etwas geringer als in der LH-Gruppe (31,8 % (7/22)), ein kompletter Verlust ließ sich in 4,2 % (2/48) gegenüber 13,6 % (3/22) der Fälle nachweisen.

Eine vollständige PTEN-Expression war mit 78,6 % (33/42) gegenüber 46,4 % (13/28) bei lokal begrenzten Karzinomen signifikant häufiger (Abb. 4.10.; exakter Fisher Test,  $p = 0,009$ ). Fünf Patienten mit einem partiellen oder kompletten Verlust von PTEN hatten Lymphknotenmetastasen, bei den PTEN-positiven war es nur ein Patient, der Unterschied ist signifikant (Abb. 4.10.;  $X^2$ ,  $p = 0,009$ ).

Mit durchschnittlich 8,71 ng/ml war der PSA-Wert der Patienten mit erhaltener PTEN-Expression niedriger als bei partiellem (11,39 ng/ml) und komplettem Verlust (11,05 ng/ml) der PTEN-Expression, die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (ANOVA,  $p = 0,273$ ). Auch ließen sich keine Unterschiede der PTEN-Expression hinsichtlich des Patientenalters oder des Resektionsstatus feststellen (ANOVA,  $p = 0,345$ ;  $X^2$ ,  $p = 0,83$ ).

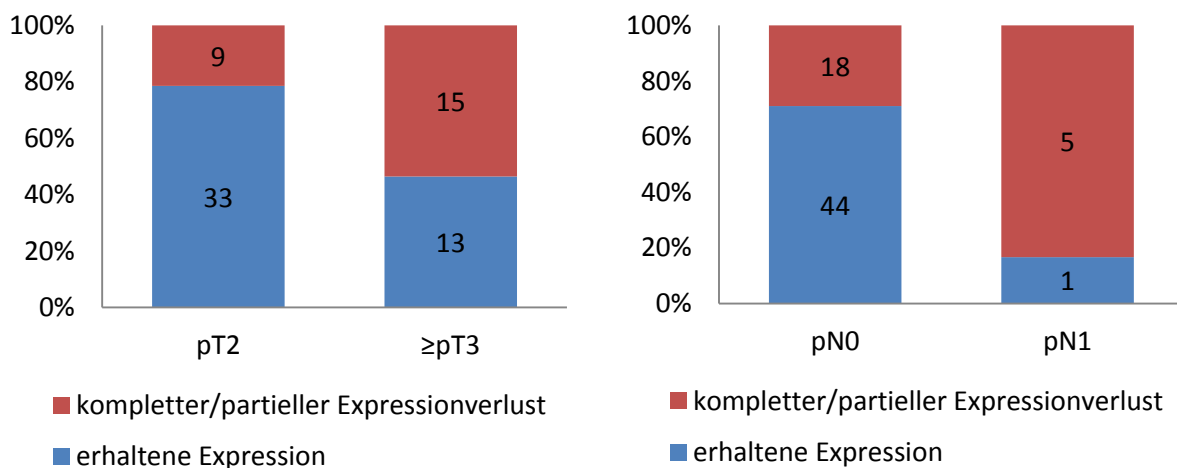


Abbildung 4.10.: Korrelation der PTEN-Expression mit Tumorstadium und Nodalstatus, links - PTEN-Expression bezogen auf die Tumorausdehnung, rechts - PTEN-Expression bezogen auf den Nodalstatus

## 5. Diskussion

### 5.1. Graduierung des Prostatakarzinoms in Stanzbiopsie und Prostatovesikulektomie – praktische Relevanz und Auswirkungen

2014 wurde das fünfstufige ISUP-Graduierungssystem im Rahmen der zweiten großen Revision der Gleason-Graduierung vorgeschlagen und nachfolgend von der WHO als neuer Goldstandard etabliert. Das Grundprinzip der Gleason-Graduierung findet weiterhin Verwendung. Jedem Grad ist darüber hinaus eine eigene Definition beigelegt. Begründet wurde die Einführung mit:

- einer akkurateren Grad-Stratifikation (Loeb S, 2016; Chen C, 2018),
- einer Vereinfachung in ein fünfstufiges System gegenüber 25 möglichen Kombinationen von Gleason-Scores,
- einem niedrigsten Grad 1 statt 6, was die Übertherapie von indolenten Karzinomen reduzieren soll,
- der geringen Ähnlichkeit der modernen Gleason-Graduierung mit dem Original (Epstein JI, 2016 a).

Kritisch kann man anmerken, dass es sich nur um eine neue Gruppierung einer stark modifizierten Gleason-Graduierung handelt (Kristiansen G., 2016). Ungeklärte Fragen umfassen unter anderem die Mitteilung des prognostisch relevanten prozentualen Anteils von Wuchsmuster 4, die Zusammenfassung von 3 Scores mit teils unterschiedlicher Prognose in ISUP-Grad-Gruppe 4 und die Graduierung intraduktaler Karzinome (Egevad L, 2018).

In den meisten Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass nicht nur die erste, sondern auch die zweite Revision der Gleason-Graduierung die Umgraduierungsfrequenz zwischen Stanzbiopsie und Prostatovesikulektomie reduziert hat (Danneman D, 2015; Epstein JI, 2016 b; De Nunzio C, 2018). Forschungsergebnisse zu Risikofaktoren der Umgraduierung unter Verwendung der noch jungen ISUP-Graduierung sind jedoch begrenzt.



Die Graduierung ist einer der stärksten unabhängigen Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms mit zentraler Bedeutung für die Therapieplanung. Da Prostatakarzinome sehr heterogen sind und die Stanzbiopsie nur repräsentative Ausschnitte des Karzinoms zeigen kann, sind Umgraduierungen zwischen Stanzbiopsie und PVE keine Seltenheit. Auch Stichprobenfehler bei der Stanzbiopsie, unterschiedliche Biopsietechniken und -indikationen und Interpretationsfehler sowie -variabilität auf pathologischer und klinischer Seite tragen zu Umgraduierungen bei (Epstein JI, 2012; Athanazio D, 2017).

Die Problematik der Umgraduierung und die Bedeutung der möglichst hohen Vorhersagekraft der Stanzbiopsie werden besonders bei Patienten mit der Option der aktiven Überwachung deutlich. In der Literatur schwanken die Angaben zur Konkordanz von Stanzbiopsie und PVE bei Stanz-ISUP-Grad 1, welcher für diese Behandlungsstrategie in erster Linie relevant ist, zwischen 28 % und 65 % (Helpap B, 2006; Danneman D, 2017). Durch die ausbleibende Operation entfällt die Validierung des Stanzergebnisses mittels kompletter histologischer Aufarbeitung des Karzinoms. Es bleibt somit ungewiss, ob ein höhergradiger und somit invasiv therapiebedürftiger Karzinomanteil nicht detektiert wurde. Um diese Behandlungsstrategie mit einer ausreichenden Patientensicherheit zu ermöglichen, werden zum einen Rebiopsien durchgeführt, zum anderen fließen klinische und paraklinische Faktoren in die Therapieentscheidung ein. In zahlreichen Studien wurde für verschiedene Faktoren eine Korrelation mit dem Tumorgrad und der Umgraduierung gezeigt. Zu diesen Faktoren gehören unter anderem PSA-Wert, Prostatavolumen, Tumorausdehnung und Ausdehnung des Karzinoms in den Stanzen (siehe Tab. 5.2.). Die Charakterisierung einiger dieser Faktoren hat auch zu einer optimierten Verfahrensweise beigetragen. So konnte die Konkordanz zwischen Stanzbiopsie und PVE durch die standardisierte transrektale ultraschallgestützte Biopsie mit 12 Gewebeproben im Gegensatz zu weniger Proben erheblich verbessert werden. Eine noch höhere Anzahl bringt hingegen anscheinend keinen weiteren Vorteil (Nieto-Morales ML, 2013). Potential die Konkordanz weiter zu verbessern, mit besonderer Nutzbarkeit für die aktive Überwachung, hat die MRT- gestützte Biopsie. So werden offenbar besonders signifikante/höhergradige Karzinome detektiert, während niedriggradige eher unentdeckt bleiben (Siddiqui MM, 2015). Eine postoperative Hochgraduierung fand so nur in 20 % gegenüber 40 % nach einer 12-Stanzen-Standardbiopsie statt (Zhao Y, 2018). In der aktuellen S3-Leitlinie von April 2018 hat dieses

Verfahren mit einem Empfehlungsgrad B für die aktive Überwachung Eingang gefunden. In der vorliegenden Arbeit wurde es allerdings noch nicht verwendet.

Trotz der diskutierten Problematik der Umgraduierung ist die Prognose für die sehr bewusst ausgewählten Patienten mit aktiver Überwachung ausgezeichnet. Nach 15 Jahren beträgt die karzinomspezifische Mortalität teils weniger als 1 % und auch nach über 25-jähriger Nachbeobachtung nimmt sie nicht gravierend zu (Tosoian JJ, 2015; Popiolek M, 2013). Beinhaltet ist, dass es in 17-20 % nach Rebiopsie zu einer Hochgraduierung und Wechsel zu invasiver Therapie kommen kann (Popiolek M, 2013). Um Übertherapie zu vermeiden und Patienten die Nebenwirkungen einer invasiven Karzinomtherapie zu ersparen, existieren einige Ansätze, die Kriterien der aktiven Überwachung auszuweiten. Aufgrund der starken Risikostratifikation der Graduierung ist ein ISUP-Grad 2 seltener unter diesen Kriterien. Bei ansonsten guten Prognoseparametern und höherem Patientenalter oder weniger als 10 % Wuchsmuster 4 kann die aktive Überwachung aber auch für Patienten mit einem ISUP-Grad 2 in der Stanzbiopsie eine interessante Option darstellen (Morash C, 2015).

In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten von 2 Patienten (1 %) nicht einbezogen werden, da nur ein Gleason-Score 7 ohne Wuchsmusterzusammensetzung bekannt war. Karzinome mit einem Gleason-Score 7 sind eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf (Heldap B, 2013). Ein Vorteil der ISUP-Graduierung liegt in der Unterteilung dieser Karzinome in ISUP-Grad 2 (Gleason-Score 3 + 4) und 3 (Gleason-Score 4 + 3). Durch eine verbesserte Kommunikation wird möglicherweise in Zukunft der Einschluss der Patienten in die aktive Überwachung erleichtert.

Große prospektive Studien wie PRIAS und ProtecT schließen nur sehr vereinzelt Patienten mit einem ISUP-Grad 2 ein, ihr Krankheitsverlauf wurde bislang nicht dezidiert betrachtet (Bokhorst LP, 2016; Hamdy F, 2016). Sowohl die S3-Leitlinie als auch die Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft für Urologie verweisen bei mangelnder Datenlage auf Forschungsbedarf zu einer aktiven Überwachung bei einem ISUP-Grad 2 (S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2018; Briganti A, 2018). Tabelle 5.1. zeigt einen Überblick über die relevanten Ergebnisse zu einer aktiven Überwachung bei einem ISUP-Grad 2.

**Tabelle 5.1.: Studien zur aktiven Überwachung mit einem Gleason-Score 3 + 4 = 7/ISUP-Grad 2**

<b>Studie</b>	<b>Medianes Follow-up, Fallzahl, Design</b>	<b>Charakteristik der Patienten mit GS 3 + 4/ISUP-Grad 2</b>	<b>Wesentliche Erkenntnisse für GS 3 + 4 = 7/ISUP-Grad 2</b>
Sunnybrook (Klotz L, 2015)(Musunuru HB, 2016)	6,4 Jahre, n=993, prospektive Studie	≥ 70 Jahre, ≤ cT2c, PSA ≤ 15 ng/ml; 60 % in der Gruppe mit intermediärem Risiko, 13% aller Patienten	15-Jahres Mortalität: HR 4 für 3 + 4 gegenüber 3 + 3, erhöhtes Metastasenrisiko nahezu immer mit GS 7 assoziiert; Schlussfolgerung: GS 7 in der AS ist Studien vorbehalten.
Royal Marsden Group (Selvadurai ED, 2013)	5,7 Jahre, n=471, prospektiv, single-center	Alter > 65 insgesamt 7 % der Patienten haben GS 3 + 4	GS 3 + 4 ist ein Prädiktor für eine geringere Zeit bis zu einer schlechteren Histologie; Schlussfolgerung: Ein längeres follow-up ist notwendig.
UCSF (Cooperberg MR, 2011)	3,9 Jahre, n= 640, prospektiv	27 Patienten mit GS 3 + 4 (30 % der Patienten mit intermediärem Risiko)	keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit geringem und intermediärem Risiko bei progressionsfreiem-Überleben und Wechsel zur aktiven Therapie
Schweden (Stattin P., 2010)	8,2 Jahre, n=6849, Follow-up Studie	974 Patienten mit GS 7, davon 93 in AS; Gleason ≤ 7, PSA ≤ 20 ng/ml, T2 unter aktiver Überwachung gemeinsam ausgewertet	Tumorspezifische 10-Jahres-Mortalität unter AS: 3,6 % für geringes und intermediäres Risiko zusammen gegenüber 2,4% für geringes Risiko allein
(van den Bergh RC, 2009)	2,6 Jahre, n=50, retrospektiv, Multi-center	88 % (44) GS 3 + 4, Rest: 4 + 3, 58 % (29) hatten bis auf GS 3 + 4 ein niedriges Risiko	6-Jahres –Überleben: 100 % karzinomspezifisch, 68 % allgemein. 6-Jahres-behandlungsfreies-Überleben: 59 %, meist Wechsel zu aktiver Therapie; 3 + 4 länger behandlungsfrei als 4 + 3 Schlussfolgerung: 3 + 4 als AS-Option besonders bei Komorbidität und/oder kurzer Lebenserwartung
Göteborg (Godtman RA, 2016)	8,0 Jahre, n=474 primär AS (1050 insgesamt, prospektiv	Intermediäres Risiko: T1/2, N0M0, GS ≤ 7 u/o PSA < 20 ng/ml, insgesamt 104 Patienten	AS: HR für geringes- und intermediäres Risiko verglichen mit sehr geringes Risiko war 1.4 und 1.6; Schlussfolgerung: AS ist sicher für Patienten mit sehr geringem Risiko, für die anderen besteht das Risiko eine Heilungschance zu verpassen
(Savdie R, 2017)	4,5 Jahre, n=651, retrospektiv	144 mit intermediärem Risiko, davon 55 mit ISUP-Grad 2	Wuchsmuster 4 ist ein Prädiktor für ein erhöhtes Progressionsrisiko

Die Senkung der Umgraduierungsfrequenz wäre eine Möglichkeit, die Aussagekraft der Stanze zu steigern und eine höhere Patientensicherheit in der Therapieplanung zu erreichen. In den letzten Jahren wurden zunehmend Biomarker charakterisiert, deren Vorhandensein oder Expressionsverhalten mit der Prognose des Patienten korrelieren. Ihre Untersuchung ist derzeit nicht Bestandteil der Routinediagnostik, auch liegen bislang in prospektiven Studien keine Daten für ihre Verwendung in der aktiven Überwachung vor (Briganti A, 2018). Sowohl ein immunhistochemischer Verlust der PTEN- als auch der CD57-Expression im Prostatakarzinom sind mit Parametern einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (siehe 1.6 und 1.7). Bezüglich ihrer Färbung an der Stanzbiopsie existieren für PTEN nur wenige und für CD57 bislang keine Studienergebnisse.

Unter Verwendung der ISUP-Graduierung wurden in der vorliegenden Arbeit Faktoren untersucht, welche die Konkordanz von Stanzbiopsie und PVE beeinflussen können.

Folgende Faktoren wurden in der vorliegenden Arbeit zwischen den einzelnen Gruppen verglichen: Alter, PSA-Wert, Prostatavolumen/-gewicht, Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen, Resektionsstatus, Lymphangio- und Hämangioinvasionen, Perineuralscheideninfiltrationen, prä- und postoperativer ISUP-Grad, Befunder, Stanzpositionen, Stanzanzahl, Tumorposition, Tumorstanzen, maximale Tumurlänge in der Stanzbiopsie und Perineuralscheideninfiltration in der Stanzbiopsie.

Vor dem Hintergrund erweiterter Kriterien der aktiven Überwachung wurde ein Fokus auf die Umgraduierung zwischen den ISUP-Graden  $\leq 2$  und  $\geq 3$  gelegt. Es folgte die Färbung von CD57 und PTEN an Stanzen mit einem ISUP-Grad  $\leq 2$  und die Korrelation der Färbeergebnisse mit einer postoperativen Hochgraduierung sowie weiteren Faktoren schlechter Prognose. So sollte geprüft werden, ob deren Verwendung eine Hilfestellung bei der Entscheidung zu einer aktiven Überwachung mit einem ISUP-Grad 2 liefern könnte.

## 5.2. Methodendiskussion

Die vorliegende Arbeit verbindet zwei Aspekte mit potentieller Relevanz für die Therapieentscheidung und Prognose von Prostatakarzinompatienten. Zum einen wurden die Befunde der ersten 200 Patienten seit Etablieren der ISUP-Graduierung 2014 hinsichtlich der Risikofaktoren für eine Umgraduierung zwischen Stanze und PVE ausgewertet. Ein besonderer Schwerpunkt lag in Hinblick auf erweiterte Einschlusskriterien für die aktive Überwachung auf der Umgraduierung zwischen gut (ISUP: Grad 1/2) und schlecht (ISUP: Grad 3-5) differenzierten Karzinomen. Zum anderen wurde die immunhistochemische Expression zweier Biomarker an den Stansen mit gut differenzierten Karzinomen (ISUP: Grad 1/2) untersucht und in Beziehung zu prognoserelevanten Faktoren der PVE gesetzt.

Immunhistochemische Untersuchungen sind gut und flächendeckend etabliert, vergleichsweise kostengünstig sowie schnell durchführbar und leicht auszuwerten.

Die Arbeit basiert überwiegend auf bereits vorhandenen und intern verfügbaren Daten, welche direkt nach der Erhebung pseudonymisiert werden konnten. Außerdem wurden keine personenbezogenen Daten oder klinischen Verläufe erhoben, sodass die Anforderungen an die Datenschutzgrundverordnung erfüllt waren. Für die zusätzlich angefertigten immunhistochemischen Färbungen wurde ausschließlich Stanzmaterial bei bereits vorliegender PVE und damit nicht mehr benötigtes Archivmaterial verwendet. Auch diese Ergebnisse lassen keine direkten Schlüsse auf Krankheitsverlauf oder Identität des Patienten zu.

Aus der Wahl der Methoden ergeben sich jedoch auch Limitationen, welche nachfolgend besprochen werden:

Quelle der Daten waren die pathologischen Befunde im elektronischen Patientensystem sowie deren archivierter Papiausdruck inklusive Einsendeschein. Es besteht die Möglichkeit, dass aufgrund mangelnder oder fehlerhafter Verschlüsselung nicht alle Patienten im untersuchten Zeitraum per Schlagwortsuche berücksichtigt wurden. Patienten nach Hormontherapie wurden aus den Untersuchungen ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden. Fehlende klinische Angaben können zu deren versehentlichem Einschluss geführt haben. Anzunehmen ist, dass es sich jeweils um Einzelfälle handelt, welche die Arbeit nicht wesentlich beeinflussen.

Ein Mangel an auswertbaren Daten betraf hausintern erhobene und von extern mitgeteilte Daten naturgemäß in unterschiedlicher Ausprägung. Da die Tumorklassifikation inklusive Resektionsstatus und der Gleason-Score/ISUP-Grad zentrale Bestandteile der pathologischen Befundung sind, betrug der Anteil auswertbarer interner Daten 100 %. Bezüglich der durch den Pathologen mitzuteilenden Befunde der Stanzbiopsie existieren klare Richtlinien in der S3-Leitlinie. Diese lassen jedoch auch einen gewissen Spielraum zu, welcher besonders beim Tumoranteil zum Tragen kam. So soll der prozentuale Tumoranteil pro Stanze angegeben werden, aber auch die absolute Länge in mm ist zulässig. Folglich lagen auch beide Varianten vor. Aufgrund geringerer zu erwartender interindividueller Abweichungen und besserer Vergleichbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit die Tumurlänge in Millimetern (mm) verwendet. Durch Reevaluation des histologischen Materials konnten Tumurlängen und fehlende bzw. den Befunden nicht eindeutig zu entnehmende Angaben ergänzt werden.

Auf die klinischen Angaben musste vollständig bei Prostataavolumen und Angaben zu den externen Stanzbiopsien zurückgegriffen werden.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Prostatagröße und Inzidenz, Aggressivität und Hochgraduierung der Karzinome besteht und die Prostatagröße somit ein relevanter Marker ist (Al-Khalil S, 2016; Hwang I, 2015; Lee F, 2013). Dabei finden sowohl Gewicht als auch Volumen der Prostata Verwendung. Aufgrund der geringen Datenmenge von 42,5 % zum Prostataavolumen, wurde zusätzlich das Prostatagewicht erhoben. In 95 % der Fälle lagen dazu Informationen vor. Da Prostataavolumen und Prostatagewicht signifikant (Spearman-Rho,  $r_s = 0,744$ ,  $p < 0,001$ ) in den vorliegenden Untersuchungen korrelieren, erschien dies als geeignete Ergänzung.

In knapp 30 % der Fälle lagen keine Angaben zur externen Stanzbiopsie vor. Über den Kontakt mit der urologischen Klinik konnten alle Gleason-Scores ergänzt werden. In zwei Fällen war nur ein Gleason-Score von 7 bekannt, sodass eine Ableitung des ISUP-Grades in diesen Fällen nicht möglich war und sie für die vorliegende Arbeit nicht verwendet werden konnten. Angegeben war stets der Gleason-Score, ISUP-Grade wurden eigenständig ergänzt oder waren zusätzlich berichtet worden, ein Informationsverlust hat an dieser Stelle nicht stattgefunden.

Die Konkordanz von Stanz- und PVE-Befund unterschied sich nicht signifikant zwischen externer und interner Biopsie. Verfügbare Daten zu den externen Stanzbefunden konnten

somit in die Auswertung einfließen. Die Datenmenge erschien zu gering für eine separate Auswertung.

Die Graduierung ist zwar einer der wichtigsten, aber nicht der einzige Prognosemarker des Prostatakarzinoms. Eine Therapieentscheidung beruht auf zahlreichen interdisziplinär erhobenen Befunden und berücksichtigt die Besonderheiten des Patienten. Das Studiendesign beruht nur auf den Ergebnissen von Patienten, welche aus nicht spezifizierten Gründen eine PVE erhielten. Darüber hinaus beinhaltet das Kollektiv nur einzelne Patienten, welche aus retrospektiver Sicht für eine aktive Überwachung in Frage gekommen wären. Eine Übertragung in die Praxis ist somit nicht ohne Weiteres möglich. Allerdings können allgemeine Risikofaktoren der Umgraduierung aufgezeigt und diese Erkenntnisse in das Design prospektiver Studien einbezogen werden.

Eine Universitätsklinik ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung. Spezielle Untersuchungsmethoden (auch in der Pathologie) und Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung, Experten werden gezielt aufgesucht und seltene Fälle sind gehäuft anzunehmen. Diese krankenhausspezifischen Besonderheiten können zu einer Verzerrung führen und die Übertragung auf das allgemeine Patientengut einschränken. Die Arbeit diente jedoch auch der internen Qualitätssicherung vor dem Hintergrund internationaler Literatur, sodass der Single-Center- Ansatz trotz Einschränkungen Methode der Wahl war.

Die Durchführung immunhistochemischer Untersuchungen an nur einer Stanze mit möglichst großer Tumorausdehnung entsprach der praxisnahen Vorgehensweise. Für PTEN konnte eine Heterogenität zwischen intraindividuellen Tumorstanzen in 68 % gezeigt werden (Shah RB, 2015), auch für CD57 konnte eine Heterogenität im Tumor nachgewiesen werden (Wangerin H, 2014). Eine Über- oder Unterbewertung des gesamten Tumors anhand einer Stanze ist somit eine Fehlerquelle und entspräche einer Überinterpretation der Ergebnisse.

Eine weitere Fehlerquelle resultiert aus der Begutachtung der Färbeergebnisse durch nur einen Untersucher. Die Auswertung erfolgte in Unkenntnis der Zugehörigkeit zur LL- oder LH-Gruppe. In beiden Gruppen können Wuchsmuster 4 an der Stanze vorkommen. Ein Rückschluss auf die Gruppe anhand des Musters war also nicht gegeben. Die Gefahr eines  $\alpha$ -Fehlers, indem Fällen mit höherem ISUP-Grad ein schwächeres/heterogenes Färbeergebnis zugeordnet wurde, ist damit gering. Die Bewertung der Färbeergebnisse erfolgte für CD57

prozentual, da keine Unterschiede in der Färbeintensität vorlagen. Für PTEN hat sich die Kombination aus Färbeintensität im Kontrast zur internen Positivkontrolle und prozentuale Verteilung bewährt (Lotan TL, 2011). Für die Auswertung erfolgte jeweils die Dichotomisierung, welche zwischen homogener Positivität und Expressionsverlust unterschied. Diese Unterteilung versprach eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit und praktische Umsetzbarkeit, trotz eines gewissen Informationsverlustes. Die Auswirkung subjektiver Bewertungsfehler konnte so minimiert werden.

Die relativ geringe Fallzahl führte zu Einschränkungen in der Teststärke der Arbeit. Sie wurde akzeptiert, um eine Übersicht über den Status quo nach 2014 in einem vergleichsweise kurzen Zeitfenster zu erlangen. Zukünftige Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv könnten die Ergebnisse validieren und erweitern.

### **5.3. Ergebnisdiskussion**

Das durchschnittliche Patientenalter der Kohorte betrug 66 Jahre, der PSA-Wert lag bei 12,75 ng/ml. Von den 123 hausinternen Primärdiagnosen waren 118 im Rahmen einer standardisierten Sextantenbiopsie mit durchschnittlich 12 Stanzen erfolgt.

Als Ausdruck einer zunehmend aggressiven Erkrankung nahmen lokal fortgeschrittene Tumorstadien, Lymphknotenmetastasen, Lymphangio-, Hämangio- und Perineuralscheideninfiltrate und Karzinom im Präparaterand mit steigendem ISUP-Grad der PVE zu, auch waren mehr Stanzen in der Biopsie betroffen und die Tumorf infiltrate waren länger. Tendenziell war der PSA-Wert mit steigendem Grad höher und auch die Patienten waren älter. Die ISUP-Grad-Gruppe 4 bildete eine Ausnahme. Allerdings ist mit 6 (3 %) die Fallzahl sehr gering und die Aussagekraft daher eingeschränkt. Der Zusammenhang dieser Faktoren mit der Graduierung ist vielfach belegt worden, verwiesen sei daher besonders auf eine Arbeit mit 5880 Patienten, welche die ISUP-Graduierung berücksichtigte (Loeb S, 2016).



### 5.3.1. Gegenüberstellung konkordanter und diskordanter Befunde

Als diskordant wurden Fälle gewertet, deren prä- und postoperativer ISUP-Grad mindestens einen Grad voneinander abwich. Der Anteil diskordanter ISUP-Grade betrug 50 %. Die Verteilung konkordanter und diskordanter Befunde unterschied sich zwischen intern und extern entnommenen und befundeten Stanzbiopsien und auch unter verschiedenen Pathologen hausintern nicht signifikant. Ein Umstand, der auf ein hohes Maß an Standardisierung sowohl in der operativen Durchführung als auch der pathologischen Begutachtung der Stanzbiopsien schließen lässt und vorweg an einem größeren Kollektiv bereits gezeigt wurde (Lee F, 2013). Im Kontrast dazu zeigt der Anteil der Konkordanz im internationalen Vergleich mit 44 % bis 58 % und teilweise sogar 72 % eine große Schwankungsbreite und deutet regionale Unterschiede an (Sfoungaristos S, 2013; Helpap B, 2006). Eine mögliche Ursache ist die unterschiedliche und nicht immer nachvollziehbare Verwendung des maximalen oder kumulativen ISUP-Grades an der Stanzbiopsie. In Europa bevorzugen 68 % der Pathologen die Verwendung eines kumulativen ISUP-Grades, während in den USA eher der maximale ISUP-Grad berichtet wird (Berney DM, 2014; Athanazio D, 2017). In der vorliegenden Arbeit wiesen acht Patienten einen höheren maximalen als kumulativen ISUP-Grad auf. Der maximale ISUP-Grad betrug in allen Fällen 4 (Gleason-Score  $4 + 4 = 8$ ). Bei Verwendung des kumulativen ISUP-Grades wiesen sieben dieser Patienten einen konkordanten ISUP-Grad zwischen Biopsie und PVE auf, einer wurde von ISUP-Grad 2 auf 3 hochgraduiert. Die Verwendung des maximalen ISUP-Grades hätte also in allen acht Fällen zu einer Herabgraduierung von der Stanzbiopsie zur PVE geführt. Arias-Stella et al. wiesen ebenfalls eine geringere Herabgraduierungsrate für die Verwendung des kumulativen ISUP-Grades nach (Arias-Stella JA 3rd, 2015). Die zusätzliche Mitteilung des maximalen ISUP-Grades scheint aber trotzdem sinnvoll. Verhoef et al. zeigten, dass Fälle mit einem kumulativen ISUP-Grad 2 und maximalem ISUP Grad  $\geq 3$  unter anderem einen höheren PSA-Wert und größere Tumorausdehnung an der Stanze aufwiesen als Patienten mit einem maximalen ISUP-Grad 2 (Verhoef EI, 2018).

In der vorliegenden Arbeit war die Konkordanz der einzelnen ISUP-Grade wie folgt: 1 - 32,8 %, 2 - 54,5 %, 3 - 62,5 %, 4 - 0 %, 5 - 86,4 %. Interessanterweise spiegelte sich diese Verteilung auch in größeren Kollektiven wider (Athanazio D, 2017; Loeb S, 2016). Einziger Unterschied war die höhere Konkordanz von ISUP-Grad-Gruppe 3 gegenüber -Gruppe 2 in

der vorliegenden Studie. Ursache dessen ist möglicherweise der mit 50 % sehr hohe Anteil von ISUP-Grad  $\geq 3$  -Karzinomen in der vorliegenden Arbeit. Ihr Anteil war in den anderen Kollektiven wesentlich kleiner. Zukünftig könnten MRT-gestützte Biopsien und Bildergalerien zur Reduktion der interindividuellen Variabilität zu einer höheren Konkordanz beitragen.

Konkordante Befunde hatten einen höheren präoperativen ISUP-Grad als diskordante Befunde. Dieses Ergebnis unterstreicht die Erkenntnis, dass die Konkordanz mit steigendem ISUP-Grad zunimmt. Tendenziell wiesen diskordante Befunde zwar weniger Stanz-, weniger Positionen, weniger Perineuralscheideninfiltrationen und kürzere Tumorausdehnung in der Stanzbiopsie auf als konkordante Befunde, signifikante Unterschiede fanden sich aber nicht. Zwischen hochgraduierten und herabgraduierten diskordanten Befunden waren keine Unterschiede festzustellen. Eine Studie mit 302 Patienten und einem vergleichbaren Design erzielte dasselbe Ergebnis (Sfoungaristos S, 2013). Ursache hierfür ist der starke Zusammenhang zwischen ISUP-Grad und den einzelnen Faktoren wie PSA-Wert oder Tumorstadium. Diesem wird mit Unterteilung in diskordant und konkordant keine Rechnung getragen, da in jede Gruppe jeweils Karzinome guter und schlechter Differenzierung einfließen.

### **5.3.2. Risikofaktoren der Hoch- und Herabgraduierung in den Prognosegruppen**

Stanz- und PVE-Befunde wurden in die prognostisch bedeutsamen ISUP-Grade  $\leq 2$  und  $\geq 3$  unterteilt. Daraus ergab sich die Zuordnung in eine der vier Gruppen:

1. Gleichbleibend gut differenzierte Karzinome (LL),
2. Hochgraduierte Karzinome (LH),
3. Herabgraduierte Karzinome (HL),
4. Gleichbleibend gering differenzierte Karzinome (HH).

Eine Hochgraduierung erfolgte in 31 % der Fälle, die Herabgraduierung in 12 % der Fälle. Lee et al. wiesen eine Hochgraduierung in 34 % der Fälle ausgehend von Stanzbiopsien mit einem ISUP-Grad  $\leq 2$  nach (Lee F, 2013). Whitson et al. zeigten eine Herabgraduierung von ISUP-Grad  $\geq 3$  auf  $\leq 2$  in 34 % (Whitson JM, 2013), allerdings schloss deren Studie nur Patienten mit einem initialen ISUP-Grad  $\geq 3$  ein.

Zwar haben zahlreiche Studien verschiedene Faktoren der Umgraduierung aufgezeigt, die meisten sind aber nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da sie nur ISUP-Grad 1 -Karzinome in die gut differenzierte Gruppe einschließen. Tab. 5.2. gibt einen Überblick über vergleichbare beziehungsweise relevante Arbeiten, welche zumindestens die erste Revision der Gleason-Graduierung 2005 berücksichtigen und hier als Diskussionsgrundlage dienen sollen.

Aufgrund der aggressiven zugrundeliegenden Erkrankung wiesen Patienten mit postoperativer Hochgraduierung signifikant häufiger ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen, Lymphangio- und Hämangioinvasionen, Perineuralscheideninfiltrationen und R1-Resektionen auf. Tendenziell, aber nicht signifikant, zeigten die Patienten einen höheren PSA-Wert, ein höheres Prostatavolumen und eine höhere maximale Tumورlänge in der Stanzbiopsie. Signifikante Ergebnisse wurden von einigen Autoren bezüglich einer größeren Ausdehnung an der Stanzbiopsie gezeigt, entweder in Form einer höheren Tumorstanzanzahl oder eines größeren Tumordinfiltrates (siehe Tab. 5.2.). Die Faktoren wurden häufig gruppiert, ein Vorgehen, welches in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl und gewisser Einschränkung im Informationsgehalt nicht gewählt wurde.

In zahlreichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine kleinere Prostatagröße eher mit einer Hochgraduierung und einem schlechter differenzierten Karzinom korrelierte. In der vorliegenden Arbeit fand sich zwar tendenziell ein geringeres Prostatagewicht bei Fällen mit Hochgraduierung, sie wiesen aber ein höheres Prostatavolumen auf. Diese Diskrepanz resultiert am wahrscheinlichsten aus der geringen verfügbaren Datenmenge zum Prostatavolumen in der vorliegenden Arbeit.

Patienten, welche postoperativ herabgraduiert wurden, wiesen tendenziell häufiger ein lokal begrenztes Tumorstadium auf, zeigten weniger Lymphknotenmetastasen, Lymphangio- und Hämangioinvasionen und Perineuralscheideninfiltrationen und waren häufiger im Gesunden reseziert. Der mittlere PSA-Wert war geringer. Außerdem war die mittlere Tumورlänge kürzer und auch Perineuralscheideninfiltrate traten nicht auf. Whitson et al. wiesen den Zusammenhang zwischen Herabgraduierung und geringerer Tumorausdehnung nach. Auch Studien, welche einen postoperativen ISUP-Grad 1 als Herabgraduierung untersucht haben, zeigten entsprechende Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit war die HL-Gruppe sehr klein, dies ist am wahrscheinlichsten der Grund für fehlende Signifikanzen.

Interessanterweise waren Patienten mit einer postoperativen Hochgraduierung (LH) vier bis fünf Jahre jünger als Patienten mit bereits präoperativem ISUP-Grad  $\geq 3$  (HH). Die Patienten beider Gruppen wiesen letztendlich ein Karzinom mit einem ISUP-Grad  $\geq 3$  auf, der mittlere PVE-ISUP-Grad war aber in der HH-Gruppe signifikant höher. Der Zusammenhang von höherem Tumorgrad und höherem Alter wurde vielfach international belegt und scheint die Altersdiskrepanz zwischen diesen Gruppen zu erklären. Auf der anderen Seite konnte ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für eine Hochgraduierung im Vergleich der LL- und LH-Gruppe nicht gesichert werden.

**Tabelle 5.2.: Studien zur Umgraduierung zwischen Stanzbiopsie und PVE**

Studie	Charakteristik	Ergebnisse
<b>Hochgraduierung</b>		
Dinh KT, 2015	10.273 PVE-Patienten: Stanze cT1c/2a, PSA <10 ng/ml, GS 3 + 3	Risikofaktoren für Hochgraduierung: Alter > 60, PSA > 5 ng/ml, > 25% Stanzen positiv
Ploussard G, 2015	2.323 PVE-Patienten: Stanze GS 3 + 4	Risikofaktoren für Hochgraduierung u/o höheres Stadium: PSA > 10 ng/ml, PSA Dichte > 0,15 ng/ml/g, > cT1, > 2 Tumorstanzen
(Kwon O, 2014)	794 PVE-Patienten: 217 GS 3 + 4 577 GS 6	Rate ungünstiger Erkrankungen nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit GS 6 und Patienten mit GS $\leq 7$ , Risikofaktoren der ungünstigen Erkrankung: PSA-Dichte > 0,15 ng/ml/ccm und Tumurlänge > 4mm in der Stanze mit GS 3 + 4
Lee F, 2013	1.348 PVE-Patienten: Stanze GS $\leq 3 + 4$	Höheres Hochgraduierungsrisiko: > 1 positive Stanze, höheres Alter, höherer PSA-Wert. Geringeres Hochgraduierungsrisiko: sekundäres Wachsmuster 4, größeres Prostataavolumen. Kein Einfluss: Stanze in-/extern
Gershman B, 2013	1.836 PVE-Patienten: Stanze GS 6	Hochgraduierungsrisikofaktoren: höheres Alter, höherer PSA, kleineres Prostataavolumen
<b>Hoch- und Herabgraduierung</b>		
Sfoungaristos S, 2013	302 PVE-Patienten: Stanze alle Grade	Keine Faktoren für allgemeine Konkordanz (vgl. 5.3.1.) Risikofaktoren Hochgraduierung > GS 6: höhere PSA-Dichte, kleineres Prostataavolumen. Keine signifikanten Risikofaktoren für Herabgraduierung GS $\leq 7$ . Vergleich von Alter, PSA-Wert, Stanzanzahl, Prostatitis, HGPIN

<b>Fortsetzung Tab. 5.2.</b>		
Epstein 2012	Jl, 7.643 PVE-Patienten: Stanze alle Grade	Risikofaktoren Hochgraduierung > GS 6: höheres Alter, höherer PSA-Wert, kleineres Prostatagewicht, höherer maximaler Anteil Karzinom/Stanze. Risikofaktoren Herabgraduierung von Stanz-GS 3 + 4: Geringerer PSA-Wert, geringeres Maximum Karzinom/Stanze, höheres Prostatagewicht. Allgemeine Risikofaktoren der Herabgraduierung: geringerer PSA, geringeres Maximum Karzinom/Stanze
Athanazio 2017	D, 2.529 PVE-Patienten: Stanzen alle Grade	Hochgraduierung > ISUP-Grad 1: Alter $\geq 60$ , PSA-Dichte $\geq 0,2$ ng/ml/ccm, $\geq 2$ Tumorstanzen, $\geq 5$ % Tumordinfiltration aller Stanzen, Perineuralscheideninfiltration. Herabgraduierung Stanz- ISUP-Grad 2 invers: Alter $\geq 60$ , PSA $> 10$ ng/ml, $\geq 2$ Tumorstanzen
Schreiber 2015	D, 34.195 PVE-Patienten: Stanzen alle Grade	Risikofaktoren der allgemeinen Herabgraduierung: höheres Alter, T-Stadium, PSA-Wert, invers Afroamerikaner. Risikofaktoren der allgemeinen Hochgraduierung: jüngerer Alter, kleineres T-Stadium, kleinerer PSA-Wert.
<b>Herabgraduierung</b>		
Whitson 2013	JM, 202 PVE-Patienten: primäres Wuchsmuster 4 oder 5 in mind. einer Stanze	Höheres Herabgraduierungsrisiko bei gemischtem Stanzergebnis im Gegensatz zu nur Stanzen mit gering diff. Karzinom. Geringeres Herabgraduierungsrisiko je mehr Stanzen mit gering diff. Karzinom und je höher der allgemeine Karzinomanteil

### 5.3.3. CD57-Expression in low-risk Stanzen: Korrelation mit der Hochgraduierung und weiteren Prognosefaktoren

Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse in homogene und heterogene Expression dichotomisiert. Wenigstens 60 % der Tumorzellen zeigten eine CD57-Expression. Eine homogene Expression fand sich signifikant häufiger in der LL-Gruppe gegenüber der LH-Gruppe. Außerdem zeigte sich eine homogene Expression häufiger in lokal begrenzten Tumoren gegenüber lokal fortgeschrittenen Tumoren. Liu et al. wiesen 1995 erstmals statistisch signifikant, jedoch an einem kleinen Kollektiv, eine Korrelation zwischen zunehmendem Tumorgrad und schwächerer CD57-Expression nach. Eine nicht signifikante Tendenz zeigte sich in der Korrelation mit einem zunehmenden Tumorstadium (Liu X, 1995). Erst 2014 konnte an einem sehr großen Kollektiv mit 3262 Patienten ein signifikanter

Zusammenhang zwischen CD57-Expressionsverlust und höherem Tumorstadium sowie -grad nachgewiesen werden (Wangerin H, 2014). Die Arbeit unterteilte die Expression in 4 Färbegrade bzw. in „low“ und „high“. Als „high“ galten Fälle mit einer CD57-Expression in mehr als 50 % der Tumorzellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bildeten also nur die „high“-Gruppe ab. So konnte trotz niedriger Fallzahl gezeigt werden, dass bereits ein geringer Expressionsverlust mit einem höheren Tumorstadium und -grad korrelierte.

Den höchsten Anteil schwacher Färbeergebnisse wiesen Wangerin et al. in Lymphknotenmetastasen nach (Wangerin H, 2014). Eine Korrelation zwischen CD57-Expression am Primarius und Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. Allerdings weisen Lymphknotenmetastasen häufig einen höheren Gleason-Score als der Primarius auf (Cheng L, 1999; Fleischmann A, 2009) und es besteht eine starke Korrelation zwischen steigendem Gleason-Score und CD57-Expressionsverlust.

#### **5.3.4. PTEN-Expression in low-risk Stenzen: Korrelation mit der Hochgraduierung und weiteren Prognosefaktoren**

Zahlreiche Studien haben sich innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte mit dem Zusammenhang von PTEN-Verlust und prognostisch relevanten Faktoren des Prostatakarzinoms befasst. Herausgegriffen seien zur Einordnung der Ergebnisse daher in erster Linie jüngere immunhistochemische Arbeiten mit modernen Antikörpern. Führend in der Etablierung immunhistochemischer Assays waren Lotan et al.. Sie konnten an teilweise großen Kohorten eine Korrelation zwischen PTEN-Verlust und höherem Gleason-Score sowie Tumorstadium, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, höheren PSA-Werten, R1-Resektion und einem verkürzten rezidivfreien Überleben zeigen (Lotan TL, 2011, 2016, 2017). Allerdings wurden diese Arbeiten an PVE-Material durchgeführt. Studien an Stanzmaterial sind bislang recht selten.

Eine vollständige, nukleäre und zytoplasmatische PTEN-Expression war in 62,9 % der Fälle nachzuweisen. Ein PTEN-Verlust korrelierte signifikant mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium und mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Einen Zusammenhang

zwischen PTEN-Verlust an Stanzmaterial und extrakapsulärer ( $\geq$  pT3) Tumorausbreitung am OP-Präparat wiesen Mithal et al. 2014 erstmals nach (Mithal P, 2014). Eine Korrelation mit dem Resektionsstatus der PVE zeigte sich wie in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht. Guedes et al. wiesen bei einem PTEN-Verlust an Stanzen mit einem Gleason-Score 3 + 4/ISUP-Grad 2 einen doppelt so hohen Anteil organübergreifender Tumorerkrankungen nach (Guedes LB, 2017).

Mit 18,3 % bzw. 27 % PTEN-Verlust in der Gruppe der hochgraduierten Fälle gegenüber 7 % bzw. 11 % in der Gruppe der konkordanten Fälle zeigten zwei Arbeiten eine signifikante Korrelation von PTEN-Verlust und Hochgraduierung (Lotan TL, 2015; Picanço-Albuquerque CG, 2016). Beide Studien beurteilten einen Gleason-Score von  $\geq 3 + 4 = 7$ /ISUP-Grad  $\geq 2$  als Hochgraduierung und gehen damit von anderen Grundvoraussetzungen als die vorliegende Arbeit aus. Eine Tendenz ließ sich mit einem PTEN-Verlust in 50 % in der LH-Gruppe gegenüber 31,2 % in der LL-Gruppe ebenfalls erkennen. Die höheren Werte sind möglicherweise Ausdruck einer Befundung durch nur einen Untersucher. Außerdem war der Gesamtanteil von PTEN-Verlusten mit 37,2 % in der vorliegenden Arbeit gegenüber 22 % in einer großen Studie von Lotan et al. recht hoch (Lotan TL, 2017). In der vorliegenden Arbeit war der Anteil von Karzinomen mit einem ISUP-Grad  $\geq 3$  mit 50 % allerdings auch doppelt so hoch wie in der Arbeit von Lotan et al. und zwischen PTEN-Verlusten und Entdifferenzierung konnte ein starker Zusammenhang gezeigt werden (Reid AH, 2010).

#### 5.4. Schlussfolgerung

Diskordanzen zwischen prä- und postoperativen ISUP-Graden sind ein recht häufiges Phänomen und besonders im Hinblick auf die Behandlungsstrategie der aktiven Überwachung als bedenklich anzusehen. Die Erkenntnis, dass Umgraduierungen bei niedrigen Stanz-ISUP-Graden häufiger als bei hohen Stanz-ISUP-Graden waren und diskordante Befunde einen niedrigeren mittleren ISUP-Grad zeigten, unterstreicht die Problematik zusätzlich und verdeutlicht den Bedarf an Berücksichtigung weiterer Parameter. Das Risiko einer postoperativen Hochgraduierung auf einen ISUP-Grad  $\geq 3$  stieg mit Vorhandensein ungünstiger Kriterien der Tumorklassifikation. Diese Faktoren spiegelten zugleich die aggressivere zugrundeliegende Erkrankung wider. Tendenziell, aber nicht signifikant, waren ein höherer PSA-Wert und größere Tumurlänge in der Stanzbiopsie mit einer Hochgraduierung vergesellschaftet. Beide Parameter sind wesentlicher Bestandteil der Risikoabschätzung einer aktiven Überwachung, wobei Daten in erster Linie zu Grad 1 - Karzinomen vorliegen. Die Untersuchung ihrer Bedeutung, auch in Hinblick auf die Schaffung von Grenzwerten bei Karzinomen mit einem ISUP-Grad 2, könnte interessanter Bestandteil weiterer Arbeiten an größeren Kollektiven sein. Inverse Befunde zur Hochgraduierung deuteten sich bei Patienten mit einer postoperativen Herabgraduierung auf einen ISUP-Grad  $\leq 2$  an. Zukünftig bieten MRT-gestützte Biopsien und Bildergalerien zur Reduktion der interindividuellen Variabilität interessante Ansätze, die Konkordanz von Biopsie und PVE zu verbessern und damit die Vorhersagekraft der Biopsie zu erhöhen.

Der heterogene Expressionsverlust von CD57 an der Stanzbiopsie war mit einer gehäuften Hochgraduierung und lokal fortgeschrittenem Tumorstadium vergesellschaftet, der Expressionsverlust von PTEN mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Ihre gleichzeitige Verwendung könnte einen additiven Effekt bieten. Potentiell hilfreich für eine aktive Überwachung könnte ihr Einsatz zumindest in Grenzfällen sein.



## 6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Neoplasie von Männern in Deutschland. Dabei sind die klinischen Verläufe sehr heterogen und Über- sowie Untertherapien mit negativen Auswirkungen für den Patienten behaftet. Der Stanzbiopsie im Allgemeinen und der Graduierung als einer der stärksten unabhängigen Prognosemarker des Prostatakarzinoms im Besonderen kommt eine zentrale Bedeutung in der komplexen Therapieplanung zu. Da Stanzbiopsien in einigen Therapiekonzepten die einzigen histologischen Karzinomsicherungen darstellen, ist die Abschätzung ihrer Aussagekraft von großem Interesse. Eine Möglichkeit der Bewertung stellt dabei die Korrelation von Stanzbiopsie und Prostatovesikulektomie dar. Umgraduierungen sind in der Literatur allerdings häufig beschrieben. Der Einsatz von Biomarkern an Stanzbiopsien ist nicht Bestandteil der Routinediagnostik. Für einen immunhistochemischen Expressionsverlust von CD57 und PTEN konnte in einigen Studien eine Korrelation mit Faktoren schlechter Prognose gezeigt werden. Ihr Einsatz an Stanzbiopsien wurde bislang wenig untersucht. Die Erhebung der Umgraduierungsfrequenz und Charakterisierung von Faktoren, welche eine Umgraduierung begünstigen, war daher ein Ziel der Arbeit. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob der Einsatz von PTEN und CD57 an der Stanzbiopsie eine Hilfestellung in der Risikobewertung einer Hochgraduierung liefern kann.

Zu diesem Zweck wurden die Befunde der ersten 200 Prostatektomie-Patienten nach Etablieren der neuen ISUP-Graduierung 2014 herausgesucht und zu den entsprechenden Stanz-Vorbefunden in Beziehung gesetzt. Die Befunde wurden nach ISUP-Grad-konkordant und -diskordant eingeteilt und in einem weiteren Schritt im Hinblick auf erweiterte Kriterien der aktiven Überwachung wie folgt gruppiert:

- LL: prä- und postoperativ ISUP-Grad  $\leq 2$
- LH: präoperativ ISUP-Grad  $\leq 2$ , postoperativ ISUP-Grad  $\geq 3$  (Hochgraduierung)
- HL: präoperativ ISUP-Grad  $\geq 3$ , postoperativ auf ISUP-Grad  $\leq 2$  (Herabgraduierung)
- HH: prä- und postoperativ ISUP-Grad  $\geq 3$

Faktoren wie PSA-Wert, Alter und Parameter der Tumorklassifikation wurden unter den jeweiligen Gruppen verglichen. CD57 und PTEN wurden immunhistochemisch an einer Stanze aller hausinternen Biopsiebefunde mit einem kumulativen ISUP-Grad  $\leq 2$  gefärbt. Das

Färbeergebnis wurde mit der Hochgraduierung und prognoserelevanten Faktoren der Prostatektomie korreliert.

Die Umgraduierungsfrequenz betrug 50 %, wobei Hochgraduierungen wesentlich häufiger als Herabgraduierungen auftraten. Die Vorhersagekraft der ISUP-Graduierung an der Stanzbiopsie war für schlecht differenzierte Karzinome höher als für gut differenzierte Karzinome (PPW 87,9 %, NPW 69,3 %). So nahm auch die Konkordanz der ISUP-Grade mit steigendem Grad tendenziell zu und der mittlere Stanz-ISUP-Grad konkordanter Befunde war signifikant höher als der diskordanter Befunde. Darüber hinaus ließen sich keine Risikofaktoren einer allgemeinen Diskordanz ermitteln. Unerheblich war, ob die Stanzbiopsie extern oder intern erfolgt war. Die Auswertung der Prognosegruppen ergab ein erhöhtes Risiko einer postoperativen Hochgraduierung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, Lymphknotenmetastasen, Lymphangioinvasionen, Perineuralscheideninfiltrationen und R1-Resektionen. Eine homogene CD57- und PTEN-Expression fand sich signifikant häufiger bei lokal begrenzten Tumorstadien. Eine heterogene CD57-Expression korrelierte darüber hinaus mit einer postoperativen Hochgraduierung. Ein PTEN-Verlust war bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger. Der Einsatz von CD57 und PTEN an der Stanzbiopsie könnte mindestens in Grenzfällen eine Hilfestellung bei der Therapieentscheidung liefern.

## Literaturverzeichnis

Abo T & Balch CM. A differentiation antigen of human NK and K cells identified by a monoclonal antibody (HNK-1). *The Journal of Immunology* 127(3). 1981, S. 1024-1029.

Al-Ahmadie H, Tickoo S, Olgac S, Gopalan A, Scardino P, Reuter V, Fine S. Anterior-predominant Prostatic Tumors: Zone of Origin and Pathologic Outcomes at Radical Prostatectomy. *The American Journal of Surgical Pathology* 32(2). 2008, S. 229-235.

Ali IU, Schriml LM, Dean M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *Journal of National Cancer Institute* 91(22). 1999, S. 1922-1932.

Al-Khalil S, Ibilibor C, Cammack JT, de Riese W. Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer. *Research and Reports in Urology* 8. 2016, S. 201-205.

Arias-Stella JA 3rd, Shah AB, Montoya-Cerrillo D, Williamson SR, Gupta NS. Prostate biopsy and radical prostatectomy Gleason score correlation in heterogenous tumors: proposal for a composite Gleason score. *American Journal of Surgical Pathology* 39(9). 2015, S. 1213-1218.

Ariga T, Kohriyama T, Freddo L, Latov N, Saito M, Kon K, Ando S, Suzuki M, Hemling ME, Rinehart KL Jr., Kusunoki S, Yu RK. Characterization of sulfated glucuronic acid containing glycolipids reacting with IgM M-proteins in patients with neuropathy. *The Journal of Biological Chemistry* 262(2). 1987, S. 848-853.

Athanazio D, Gotto G, Shea-Budgell M, Yilmaz A, Trpkov K. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology* 70(7). 2017, S. 1098-1106.

Barbieri C, Baca S, Lawrence M, Demichelis F, Blattner M, Theurillat J, White T, Stojanov P, Allen E, Stransky N, Nickerson E, Chae S, Boysen G, Auclair D, Onofrio R, Park K, Kitabayashi N, MacDonald T, Sheikh K, Vuong T, Guiducci C, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Saksena G, Voet D, Hussain WM, Ramos AH, Winckler W, Redman MC, Ardlie K, Tewari AK, Mosquera JM, Rupp N, Wild PJ, Moch H, Morrissey C, Nelson PS, Kantoff PW, Gabriel SB, Golub TR, Meyerson M, Lander ES, Getz G, Rubin MA, Garraway LA. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nature Genetics* 44(6). 2012, S. 685-689.

Barnes B, Berta J, Buttmann-Schweiger N, Liebig J, Jordan S, Kramwinkel K, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prytz F, Rattay P, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin : Robert Koch Institut, 2016.

Beasley T.M. & Schumacker R.E. Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *The Journal of Experimental Education* 64(1). 1995, S. 79-93.

Berger M, Lawrence M, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko A, Sboner A, Esgueva R, Pflueger D, Sougnez C, Onofrio R, Carter S, Park K, Habegger L, Ambrogio L, Fennell T, Parkin M, Saksena G, Voet D, Ramos A, Pugh T, Wilkinson J, Fisher S, Winckler W, Mahan S, Ardlie K, Baldwin J, Simons JW, Kitabayashi N, MacDonald TY, Kantoff PW, Chin L, Gabriel SB, Gerstein MB, Golub TR, Meyerson M, Tewari A, Lander ES, Getz G, Rubin MA, Garraway LA. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 470(7333). 2011, S. 214-220.

Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comp  rat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egev  d L. The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and misconception among 266 European pathologists. *Histopathology* 64(3). 2014, S. 405-411.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 364(18). 2011, S. 1708-1717.

Bismar TA, Yoshimoto M, Vollmer RT, Duan Q, Firszt M, Corcos J, Squire JA. PTEN genomic deletion is an early event associated with ERG gene rearrangements in prostate cancer. *British Journal of Urology International* 107(3). 2011, S. 477-485.

Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ und group., PRIAS study. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *European Urology* 70(6). 2016, S. 954-960.

B  rgermann C, Enders P, Fr  hner M, G  ckel-Beinung B, Wei  bach L, Wirth M. Fr  herkennung von Prostatakrebs - Information f  r M  nner. Berlin : „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe, 2015, 2. Auflage.

Borhan W & Epstein J. Significance of gleason score 7 with tertiary pattern 5 at radical prostatectomy. *Urology* 100. 2017, S. 175-179.

Bott S, Birtle A, Taylor C, Kirby R. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgraduate Medical Journal* 79(936). 2003, S. 575-580.

Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors, eighth edition. *Chichester : Wiley Blackwell*, 2017. ISBN: 978-1-119-26357-9.

Briganti A, Fossati N, Catto JWF, Cornford P, Montorsi F, Mottet N, Wirth M, Van Poppel H. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *European Urology* 74(3). 2018, S. 357-368.

Bunn PA, Linnoila I, Minna JD, Carney D, Gazdar AF. Small cell lung cancer, endocrine cells of the fetal bronchus, and other neuroendocrine cells express the Leu-7 antigenic determinant present on natural killer cells. *Blood* 65(3). 1985, S. 764-768.

Caillaud JM, Benjelloun S, Bosq J, Braham K, and Lipinski M. HNK-1-defined antigen detected in paraffin-embedded neuroectoderm tumors and those derived from cells of the amine precursor uptake and decarboxylation system. *Cancer Research* 44(10). 1984, S. 4432-4439.

Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason Score 3+4 versus Gleason Score 4+3 Tumor at radical Prostatectomy. *Urology* 56(5). 2000, S. 823-827.

Chaux A, Peskoe SB, Gonzalez-Roibon N, Schultz L, Albadine R, Hicks J, De Marzo AM, Platz EA, Netto GJ. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Modern Pathology* 25(11). 2012, S. 1543-1549.

Chen C, Chen Y, Hu LK, Jiang CC, Xu RF, He XZ. The performance of the new prognostic grade and stage groups in conservatively treated prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 20(4). 2018, S. 366-371.

Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Cheville JC, Sweat S, Zincke H, Bostwick DG. Dedifferentiation in the metastatic progression of prostate carcinoma. *Cancer* 86(4). 1999, S. 657-663.

Chou DKH, Ilyas AA, Evans JE, Costello C, Quarles RH, and Jungalwala FB. Structure of sulfated glucuronyl glycolipids in the nervous system reacting with HNK-1 antibody and some IgM paraproteins in neuropathy. *The Journal of Biological Chemistry* 261(25). 1986, S. 11717-11725.

Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, Shinohara K, Meng MV, Greene KL, Carroll PR. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(2). 2011, S. 228-234.

Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, Tikishvili E, Stone S, Lanchbury JS, Camacho N, Merson S, Brewer D, Cooper CS, Clark J, Berney DM, Møller H, Scardino P, Sangale Z und Group, Transatlantic Prostate. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. *British Journal of Cancer* 108(12). 2013, S. 2582-2589.

Cyll K, Ersvær E, Vlatkovic L, Pradhan M, Kildal W, Avranden Kjær M, Kleppe A, Hveem TS, Carlsen B, Gill S, Löffeler S, Haug ES, Wæhre H, Sooriakumaran P, Danielsen HE. Tumour heterogeneity poses a significant challenge to cancer biomarker research. *British Journal of cancer* 117(3). 2017, S. 367-375.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11). 1998, S. 969-974.

Danneman D, Drevin L, Delahunt B, Samaratunga H, Robinson D, Bratt O, Loeb S, Stattin P, Egevad L. Accuracy of prostate biopsies for predicting Gleason score in radical prostatectomy specimens: nationwide trends 2000-2012. *British Journal of Urology International* 119(1). 2017, S. 50-56.

- Danneman D, Drevin L, Robinson D, Stattin P, Egevad L. Gleason inflation 1998-2001: a registry study of 97168 men. *British Journal of Urology International* 115(2). 2015, S. 248-255.
- de Muga S, Hernández S, Agell L, Salido M, Juanpere N, Lorenzo M, Lorente JA, Serrano S, Lloreta J. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Modern Pathology* 23(5). 2010, S. 703-712.
- De Nunzio C, Pastore AL, Lombardo R, Simone G, Leonardo C, Mastroianni R, Collura D, Muto G, Gallucci M, Carbone A, Fuschi A, Dutto L, Witt JH, De Dominicis C, Tubaro A. The new Epstein gleason score classification significantly reduces upgrading in prostate cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* 44. 2018, S. 835-839.
- Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 13 (1). 2002, S. 72-79.
- Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 60(1). 2002, S. 78-83.
- Dinh KT, Mahal BA, Ziehr DR, Muralidhar V, Chen YW, Viswanathan VB, Nezolosky MD, Beard CJ, Choueiri TK, Martin NE, Orio PF, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Incidence and Predictors of Upgrading and Up Staging among 10,000 Contemporary Patients with Low Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology* 194(2). 2015, S. 343-349.
- Duerr EM, Rollbrocker B, Hayashi Y, Peters N, Meyer-Puttlitz B, Louis DN, Schramm J, Wiestler OD, Parsons R, Eng C, von Deimling A. PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. *Oncogene* 16(17). 1998, S. 2259-2264.
- Egevad L, Delahunt B, Kristiansen G, Samaratunga H, Varma M. Contemporary prognostic indicators for prostate cancer incorporating International Society of Urological Pathology recommendations. *Pathology* 50(1). 2018, S. 60-73.
- Epstein JI, Allsbrook WC, Armin MB, Egevad LL and the ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 29(9). 2005, S. 1228-1242.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary gleason grading of prostatic carcinoma: An update with discussion on practical issue to implement the 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 41(4). 2017, 7 Seiten.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. 2016 a. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma; Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *AM J Surg Pathol* 40(2). 2016, S. 244-252.

Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *European Urology* 61(5). 2012, S. 1019-1024.

Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. 2016 b. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology* 69(3). 2016, S. 428-435.

Evans SM, Patabendi Bandarage V, Kronborg C, Earnest A, Millar J, Clouston D. Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: A cohort study from Prostate Cancer Outcome Registry - Victoria. *Prostate International* 4(4). 2016, S. 145-151.

Falzarano S, Magi-Galluzzi C. Prostate Cancer Staging and Grading at Radical Prostatectomy Over Time. *Advances in Anatomic Pathology* 18(2). 2011, S. 159-164.

Feilotter HE, Nagai MA, Boag AH, Eng C, Mulligan LM. Analysis of PTEN and the 10q23 region in primary prostate carcinomas. *Oncogene* 16(13). 1998, S. 1743-1748.

Ferris-Tortajada J, Berbel-Tornero O, Carcia-Castell J, Ortega-García JA, López-Andreu JA. Dietetic factors associated with prostate cancer: protective effects of Mediterranean diet. *Actas Urológicas Espanolas* 36(4). 2012, S. 239-245.

Fleischmann A, Schobinger S, Schumacher M, Thalmann GN, Studer UE. Survival in surgically treated, nodal positive prostate cancer patients is predicted by histopathological characteristics of the primary tumor and its lymph node metastases. *Prostate* 69(4). 2009, S. 352-362.

Focosi D, Bestagno M, Burrone O, Petrini M. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency. *Journal of Leukocyte Biology* 87(1). 2010, S. 107-116.

Gearman DJ, Morlacco A, Cheville JC, Rangel LJ, Karnes RJ. Comparison of Pathological and Oncologic Outcomes of Favorable Risk Gleason Score 3 + 4 and Low Risk Gleason Score 6 Prostate Cancer: Considerations for Active Surveillance. *The Journal of Urology* 199(5). 2018, S. 1188-1195.

Gershman B, Dahl DM, Olumi AF, Young RH, McDougal WS, Wu CL. Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading. *Urologic Oncology* 31(7). 2013, S. 1033-1037.

Ghali VS, Jimenez EJS, Garcia RL. Distribution of Leu-7 antigen (HNK-1) in thyroid tumors: Its usefulness as a diagnostic marker for follicular and papillary carcinomas. *Human Pathology* 23(1). 1992, S. 21-25.

Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, McNeill SA. Trends in Reporting Gleason Score 1991 to 2001: Changes in the Pathologist's Practice. *European Urology* 47(2). 2005, S. 196-201.

Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology* 111(1). 1974, S. 58-64.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH, Hancock J, Hay RJ, Hunter-Merrill R, Huynh C, Hosgood HD, Johnson CO, Jonas JB, Khubchandani J, Kumar GA, Kutz M, Lan Q, Larson HJ, Liang X, Lim SS, Lopez AD, MacIntyre MF, Marczak L, Marquez N, Mokdad AH, Pinho C, Pourmalek F, Salomon JA, Sanabria JR, Sandar L, Sartorius B, Schwartz SM, Shackelford KA, Shibuya K, Stanaway J, Steiner C, Sun J, Takahashi K, Vollset SE, Vos T, Wagner JA, Wang H, Westerman R, Zeeb H, Zoeckler L, Abd-Allah F, Ahmed MB, Alabed S, Alam NK, Aldhahri SF, Alem G, Alemayohu MA, Ali R, Al-Raddadi R, Amare A, Amoako Y, Artaman A, Asayesh H, Atnafu N, Awasthi A, Saleem HB, Barac A, Bedi N, Bensenor I, Berhane A, Bernabé E, Betsu B, Binagwaho A, Boneya D, Campos-Nonato I, Castañeda-Orjuela C, Catalá-López F, Chiang P, Chibueze C, Chittheer A, Choi JY, Cowie B, Damtew S, das Neves J, Dey S, Dharmaratne S, Dhillon P, Ding E, Driscoll T, Ekwueme D, Endries AY, Farvid M, Farzadfar F, Fernandes J, Fischer F, G/Hiwot TT, Gebru A, Gopalani S, Hailu A, Horino M, Horita N, Hussein A, Huybrechts I, Inoue M, Islami F, Jakovljevic M, James S, Javanbakht M, Jee SH, Kasaeian A, Kedir MS, Khader YS, Khang YH, Kim D, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, El Razek HM, Malekzadeh R, Malta DC, Marcenes W, Markos D, Melaku YA, Meles KG, Mendoza W, Mengiste DT, Meretoja TJ, Miller TR, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed S, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nand D, Le Nguyen Q, Nolte S, Ogbo FA, Oladimeji KE, Oren E, Pa M, Park EK, Pereira DM, Plass D, Qorbani M, Radfar A, Rafay A, Rahman M, Rana SM, Søreide K, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou SG, Shaikh MA, She J, Shiue I, Shore HR, Shrimme MG, So S, Soneji S, Stathopoulou V, Stroumpoulis K, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tessema GA, Thakur JS, Tran BX, Ukwaja KN, Uzochukwu BSC, Vlassov VV, Weiderpass E, Wubshet Terefe M, Yebyo HG, Yimam HH, Yonemoto N, Younis MZ, Yu C, Zaidi Z, Zaki MES, Zenebe ZM, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology* 3(4). 2017, S. 524-548.

Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European Urology* 70(5). 2016, S. 760-766.

Grasso C, Wu Y, Robinson D, Cao X, Dhanasekaran S, Khan A, Quist M, Jing X, Lonigro R, Brenner J, Asangani I, Ateeq B, Chun S, Siddiqui J, Sam L, Anstett M, Mehra R, Prensner J, Palanisamy N, Ryslik G, Vandin F, Raphael B, Kunju L, Rhodes D, Pienta K, Chinnaiyan A, Tomlins S. The Mutational Landscape of Lethal Castrate Resistant Prostate Cancer. *Nature* 487(7406). 2012, S. 239-243.

Guedes LB, Tosoian JJ, Hicks J, Ross AE, Lotan TL. PTEN Loss in Gleason Score 3 + 4 = 7 Prostate Biopsies is Associated with Nonorgan Confined Disease at Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology* 197(4). 2017, S. 1054-1059.



Hamdy F, Donovan J, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters T, Turner E, Martin R, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario D, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(15). 2016, S. 1415-1424.

Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimen. *Virchows Archiv* 449(6). 2006, S. 622-627.

Helpap B, Ringli D, Shaikhibrahim Z, Wernert N, Kristiansen G. The heterogeneous Gleason 7 carcinoma of the prostate: analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP). *Pathology - Research and Practice* 209(3). 2013, S. 190-194.

Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer* 97(7). 2003, S. 1653-1662.

<http://www.prefere-zentrale.de/index.php>, Aufrufdatum: 29.04.18.

Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology* 11(8). 2010, S. 725-732.

Humphrey, P. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 60(1). 2012, S. 59-74.

Huynh MA, Chen MH, Wu J, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Gleason Score 3 + 5 or 5 + 3 versus 4 + 4 Prostate Cancer: The Risk of Death. *European Urology* 69(6). 2016, S. 976-979.

Hwang I, Lim D, Jeong YB, Park SC, Noh JH, Kwon DD, Kang TW. Upgrading and upstaging of low-risk prostate cancer among Korean patients: a multicenter study. *Asian Journal of Andrology* 17(5). 2015, S. 811-814.

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3, 2013, 78 Seiten

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *British Journal of Urology International* 91(9). 2003, S. 789-794.

Kato M, Banuelos CA, Imamura Y, Leung JK, Caley DP, Wang J, Mawji NR, Sadar MD. Cotargeting Androgen Receptor Splice Variants and mTOR Signaling Pathway for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research* 22(11). 2016, S. 2744-2754.

Keilhauer G, Faissner A, Schachner M. Differential inhibition of neurone-neurone, neurone-astrocyte and astrocyte-astrocyte adhesion by L1, L2 and N-CAM antibodies. *Nature* 316(6030). 1985, S. 728-730.

Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot T. An Epidemiological Reappraisal of the Familial Aggregation of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 6(10). 2011, 7 Seiten.

Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A, Loblaw A. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of American Society of Clinical Oncology* 33(3). 2015, S. 272-277.

Kristiansen G., Egevad L., Amin M., Delahunt B., Srigley J.R., Humphrey P.A., Epstein J.I., Graduierungskomitee. Konsenskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms. *Der Pathologe* 37(1). 2016, S. 17-26.

Krohn A, Diedler T, Burkhardt L, Mayer PS, De Silva C, Meyer-Kornblum M, Kötschau D, Tennstedt P, Huang J, Gerhäuser C, Mader M, Kurtz S, Sirma H, Saad F, Steuber T, Graefen M, Plass C, Sauter G, Simon R, Minner S, Schlomm T. Genomic deletion of PTEN is associated with tumor progression and early PSA recurrence in ERG fusion-positive and fusion-negative prostate cancer. *American Journal of Pathology* 181(2). 2012, S. 401-412.

Kwon O, Kim TJ, Lee IJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK. Can contemporary patients with biopsy Gleason score 3+4 be eligible for active surveillance? *PLoS One* 9(9), e109031. 2014, 7 Seiten.

Lee F, Gottsch H, Ellis WJ, True LD, Lin DW, Wright JL. Differences in Upgrading of Prostate Cancer in Prostatectomies between Community and Academic Practices. *Advances in Urology*, 2013, ID 471234. 2013, 5 Seiten.

Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):. 2018. *Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Lang-version 5.0.* (Zugriff am: 27.08.2018) : AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>, 2018.

Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliaresis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 275(5308). 1997, S. 1943-1947.

Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genetics* 16(1). 1997, S. 64-67.

Lipinski M, Braham K, Caillaud JM, Carlu C, and Tursz T. HNK-1 antibody detects an antigen expressed on neuroectodermal cells. *The Journal of Experimental Medicine* 158(5). 1983, S. 1775-1780.

Liu W, Xie CC, Thomas CY, Kim ST, Lindberg J, Egevad L, Wang Z, Zhang Z, Sun J, Sun J, Koty PP, Kader AK, Cramer SD, Bova GS, Zheng SL, Grönberg H, Isaacs WB, Xu J. Genetic markers associated with early cancer-specific mortality following prostatectomy. *Cancer* 119(13). 2013, S. 2405-2412.

Liu X, Zhan B, Tomoyoshi T, Masanori T. Immunohistochemical study of HNK-1 (Leu-7) antigen in prostate cancer and its clinical significance. *Chinese Medical Journal* 108(7). 1995, S. 516-521.

Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *European Urology* 69(6). 2016, S. 1135-1141.

Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB, Hicks JL, Good J, Fedor H, Humphreys E, Han M, Platz EA, Squire JA, De Marzo AM, Berman DM. PTEN Loss is Associated with Upgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy. *Modern Pathology* 28(1). 2015, S. 128-137.

Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, Esopi D, Liu W, Xu J, Hicks JL, Park BH, Humphreys E, Partin AW, Han M, Netto GJ, Isaacs WB, De Marzo AM. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clinical Cancer Research* 17(20). 2011, S. 6563-6573.

Lotan TL, Heumann A, Rico SD, Hicks J, Lecksell K, Koop C, Sauter G, Schlomm T, Simon R. PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort. *Oncotarget* 8(39). 2017, S. 65566-65576.

Lotan TL, Wei W, Morais CL, Hawley ST, Fazli L, Hurtado-Coll A, Troyer D, McKenney JK, Simko J, Carroll PR, Gleave M, Lance R, Lin DW, Nelson PS, Thompson IM, True LD, Feng Z, Brooks JD. PTEN Loss as Determined by Clinical-grade Immunohistochemistry Assay Is Associated with Worse Recurrence-free Survival in Prostate Cancer. *European Urology Focus* 2(2). 2016, S. 180-188.

Maehama T. & Dixon J.E. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *The Journal of biological chemistry* 273(22). 1998, S. 13375-13378.

Maehama, T. & Dixon, J. E. PTEN: a tumour suppressor that functions as a phospholipid phosphatase. *Trends in cell biology* 9(4). 1999, S. 125-128.

Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, Liaw D, Caron S, Duboué B, Lin AY, Richardson AL, Bonnetblanc JM, Bressieux JM, Cabarrot-Moreau A, Chompret A, Demange L, Eeles RA, Yahanda AM, Fearon ER, Fricker JP, Gorlin RJ, Hodgson SV. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Human Molecular Genetics* 7(3). 1998, S. 507-515.

Martini R, Xin Y, Schmitz B, Schachner M. The L2/HNK-1 Carbohydrate Epitope is Involved in the Preferential Outgrowth of Motor Neurons on Ventral Roots and Motor Nerves. *European Journal of Neuroscience* 4(7). 1992, S. 628-639.

May EE & Perentes E. Anti-Leu 7 immunoreactivity with human tumours: its value in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. *Histopathology* 11(3). 1987, S. 295-304.

McCall P, Witton CJ, Grimsley S, Nielsen KV, Edwards J. Is PTEN loss associated with clinical outcome measures in human prostate cancer? *British Journal of Cancer* 99(8). 2008, S. 1296-1301.

McGarry RC, Helfand SL, Quarles RH, Roder JC. Recognition of myelin-associated glycoprotein by the monoclonal antibody HNK-1. *Nature* 306(5941). 1983, S. 376-378.

McMenamin ME, Soung P, Perera S, Irving Kaplan I, Loda M, Sellers W. Loss of PTEN Expression in Paraffin-embedded Primary Prostate Cancer Correlates with High Gleason Score and Advanced Stage. *Cancer Research* 59(17). 1999, S. 4291-4296.

McNeal JE, Alroy J, Leav I, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. *American Journal of Clinical Pathology* 90(1). 1988, S. 23-32.

Mirkheshti N, Park S, Jiang S, Cropper J, Werner SL, Song CS, Chatterjee B. Dual targeting of androgen receptor and mTORC1 by salinomycin in prostate cancer. *Oncotarget* 7(38). 2016, S. 62240-62254.

Mithal P, Allott E, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, Park J, Younus A, Sangale Z, Lanchbury JS, Stone S, Freedland SJ. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *International Journal of Urology* 21(12). 2014, S. 1209-1214.

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4<sup>th</sup> Edition, Lyon, 2016. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. ISBN: 978-92-832-2437-2.

Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, Evans A. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Canadian Urological Association Journal* 9(5-6). 2015, S. 171-178.

Müller AC, Ganswindt U, Bamberg M, Belka C. Risk of second malignancies after prostate irradiation? *Strahlentherapie und Onkologie* 183(11). 2007, S. 605-609.

Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, Jethava V, Jain S, Zhang L, Vesprini D, Loblaw A. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the Sunnybrook experience. *The Journal of Urology* 196(6). 2016, S. 1651-1658.

Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, Parsons R, Tonks NK. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. *Proceedings of*

*the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(17). 1997, S. 9052-9057.

Nelson WG, Demarzo AM, Yegnasubramanian S. The diet as a cause of human prostate cancer. [Hrsg.] Panico S., Russo G., Budillon A., Della Ragione F. (eds) Zappia V. *Advances in Nutrition and Cancer. Cancer Treatment and Research*, vol 159. Berlin, Heidelberg : Springer, 2014.

Nieto-Morales ML, Fernández-Ramos J, Pérez-Méndez L, Alventosa-Fernández E, Pastor-Santoveña MS, Arias-Rodríguez A, Aguirre-Jaime A. Improving the Gleason grading accuracy of transrectal ultrasound-guided biopsy. *Acta Radiologica* 54(10). 2013, S. 1218-1223.

Nip H, Dar A, Saini S, Colden M, Varahram S, Chowdhary H, Yamamura S, Mitsui Y, Tanaka Y, Kato T, Hashimoto Y, Shiina M, Kulkarni P, Dasgupta P, Imai-Sumida M, Tabatabai Z, Greene K, Deng G, Dahiya R, Majid S. Oncogenic microRNA-4534 regulates PTEN pathway in prostate cancer. *Oncotarget* 7(42). 2016, S. 68371-68384.

Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *The Journal of Urology* 145(5). 1991, S. 907-923.

Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Science* 95(1). 2004, S. 65-71.

Picanço-Albuquerque CG, Morais CL, Carvalho FL, Peskoe SB, Hicks JL, Ludkovski O, Vidotto T, Fedor H, Humphreys E, Han M, Platz EA, De Marzo AM, Berman DM, Lotan TL, Squire JA. In prostate cancer needle biopsies, detections of PTEN loss by fluorescence in situ hybridization (FISH) and by immunohistochemistry (IHC) are concordant and show consistent association with upgrading. *Virchows Archiv* 468(5). 2016, S. 607-617.

Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *British Journal of Urology International* 111(5). 2013, S. 753-760.

Ploussard G, Isbarn H, Briganti A, Sooriakumaran P, Surcel CI, Salomon L, Freschi M, Mirvald C, van der Poel HG, Jenkins A, Ost P, van Oort IM, Yossepowitch O, Giannarini G, van den Bergh RC. Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urologic Oncology* 33(2). 2015, 9 Seiten.

Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 465(7301). 2010, S. 1033-1038.

Popiolek M, Rider JR, Andrén O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, Johansson JE. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *European Urology* 63(3). 2013, S. 428-435.

Reid AH, Attard G, Ambrosine L, Fisher G, Kovacs G, Brewer D, Clark J, Flohr P, Edwards S, Berney DM, Foster CS, Fletcher A, Gerald WL, Møller H, Reuter VE, Scardino PT, Cuzick J, de

Bono JS, Cooper CS und Group, Transatlantic Prostate. Molecular characterisation of ERG, ETV1 and PTEN gene loci identifies patients at low and high risk of death from prostate cancer. *British Journal of Cancer* 102(4). 2010, S. 678-684.

Reis LO, Sanches BC, de Mendonça GB, Silva DM, Aguiar T, Menezes OP, Billis A. Gleason underestimation is predicted by prostate biopsy core length. *World Journal of Urology* 33(6). 2015, S. 821-826.

Riopelle RJ, McGarry RC, Roder JC. Adhesion properties of a neuronal epitope recognized by the monoclonal antibody HNK-1. *Brain Research*, 367(1-2). 1986, S. 20-25.

Rubenstein M, Shaw MW, Ray V, Dubin A, McKiel CF, Guinan P. Application of immunohistologic staining to develop a malignant index to aid in distinguishing benign from malignant prostatic tissue. *Prostate* 14(4). 1989, S. 383-388.

Sauter G, Steurer S, Clauditz T, Krech T, Wittmer C, Lutz F, Lennartz M, Janssen T, Hakimi N, Simon R, von Petersdorff-Campen M, Jacobsen F, von Loga K, Wilczak W, Minner S, Tsourlakis M, Chirico V, Haese A, Heinzer H, Beyer B, Graefen M, Michl U, Salomon G, Steuber T, Budäus LH, Hekeler E, Malsy-Mink J, Kutzera S, Fraune C, Göbel C, Huland H, Schlomm T. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *European Urology* 69(4). 2016, S. 592-598.

Savdie R, Aning J, So AI, Black PC, Gleave ME, Goldenberg SL. Identifying intermediate-risk candidates for active surveillance of prostate cancer. *Urologic Oncology* 35(10). 2017, S. 605.e1-605.e8.

Schreiber D, Wong AT, Rineer J, Weedon J, Schwartz D. Prostate biopsy concordance in a large population-based sample: a Surveillance, Epidemiology and End Results study. *Journal of Clinical Pathology* 68(6). 2015, S. 453-457.

Schuller-Petrovic S, Gebhart W, Lassmann H, Rumpold H, Kraft D. A shared antigenic determinant between natural killer cells and nervous tissue. *Nature* 306(5939). 1983, S. 179-181.

Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amissah R, Horwich A, Huddart RA, Dearnaley DP, Parker CC. Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. *European Urology* 64(6). 2013, S. 981-987.

Sfoungaristos S, Perimenis P. Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal* 7(1-2). 2013, S. E93-E97.

Shah RB, Bentley J, Jeffery Z, DeMarzo AM. Heterogeneity of PTEN and ERG expression in prostate cancer on core needle biopsies: implications for cancer risk stratification and biomarker sampling. *Human Pathology* 46(5). 2015, S. 698-706.

Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto

PA. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313(4). 2015 , S. 390-397.

Stambolic V, MacPherson D, Sas D, Lin Y, Snow B, Jang Y, Benchimol S, Mak TW. Regulation of PTEN transcription by p53. *Molecular Cell* 8(2). 2001, S. 317-325.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine* 317(15). 1987, S. 909-916.

Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J und Sweden., National Prostate Cancer Register (NPCR) of. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *Journal of National Cancer Institute* 102(13). 2010, S. 950-958.

Sutcliffe S, Neace C, Magnuson N, Reeves R, Alderete J. Trichomonosis, a Common Curable STI, and Prostate Carcinogenesis—A Proposed Molecular Mechanism. *PLoS One* 8(8). 2012, 4 Seiten.

Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention* 15(11). 2006, S. 2160-2166.

Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(30). 2015, S. 3379-3385.

Trock BJ, Fedor H, Gurel B, Jenkins RB, Knudsen BS, Fine SW, Said JW, Carter HB, Lotan TL, De Marzo AM. PTEN loss and chromosome 8 alterations in Gleason grade 3 prostate cancer cores predicts the presence of un-sampled grade 4 tumor: implications for active surveillance. *Modern Pathology* 29(7). 2016, S. 764-771.

Troyer DA, Jamaspishvili T, Wei W, Feng Z, Good J, Hawley S, Fazli L, McKenney JK, Simko J, Hurtado-Coll A, Carroll PR, Gleave M, Lance R, Lin DW, Nelson PS, Thompson IM, True LD, Brooks JD, Squire JA. A multicenter study shows PTEN deletion is strongly associated with seminal vesicle involvement and extracapsular extension in localized prostate cancer. *Prostate* 75(11). 2015, S. 1206-1215.

Uusitalo M & Kivelä T. The HNK-1 carbohydrate epitope in the Eye: basic science and functional implications. *Progress in Retinal and Eye Research* 20(1). 2001, S. 1-28.

van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH, Schröder FH. Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *British Journal of Urology International* 103(11). 2009, S. 1472-1477.

van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, Lam TB, Mason MD, Rouvière O, De Santis M, Willemse PM, van Poppel H, Mottet N. Focal Therapy in

Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *European Urology* 74(1). 2018, 8 Seiten.

Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, Looijenga LH, van Gurp RJ, Stoop H, van der Kwast TH, Trapman J. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *Journal of Pathology* 208(5). 2006, S. 699-707.

Verhoef EI, Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Bangma CH, Incrocci L, van der Kwast TH, Roobol MJ, van Leenders GJ. Characteristics and outcome of prostate cancer patients with overall biopsy Gleason score 3 + 4 = 7 and highest Gleason score 3 + 4 = 7 or > 3 + 4 = 7. *Histopathology* 72(5). 2018, S. 760-765.

Vogel M, Kowalewski HJ, Zimmermann H, Janetzko A, Margolis RU, Wollny HE. Association of the HNK-1 epitope with 5'-nucleotidase from *Torpedo marmorata* (electric ray) electric organ. *The Biochemical Journal* 278(1). 1991, S. 199-202.

Voshol H, van Zuylen CWEM, Orberger G, Vliegenthart JVG, and Schachner M. Structure of the HNK-1 carbohydrate epitope on bovine peripheral myelin glycoprotein P0. *The Journal of Biological Chemistry* 271(38). 1996, S. 22957-22960.

Wahab ZA & Wright GL Jr. Monoclonal antibody (Anti-Leu 7) directed against natural killer cells reacts with normal, benign and malignant prostate tissue. *International Journal of Cancer* 36(6). 1985, S. 677-683.

Wang SI, Puc J, Li J, Bruce JN, Cairns P, Sidransky D, Parsons R. Somatic mutations of PTEN in glioblastoma multiforme. *Cancer Research* 57(19). 1997, S. 4183-4186.

Wangerin H, Kristiansen G, Schlomm T, Stephan C, Gunia S, Zimpfer A, Weichert W, Sauter G, Erbersdobler A. CD57 expression in incidental, clinically manifest, and metastatic carcinoma of the prostate. *BioMed Research International* 2014. 2014, 9 Seiten.

Whitson JM, Porten SP, Cowan JE, Simko JP, Cooperberg MR, Carroll PR. Factors associated with downgrading in patients with high grade prostate cancer. *Urologic Oncology* 31(4). 2013, S. 442-447.

Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of Internal Medicine* 148(6). 2008, S. 435-448.

Wittschieber D, Köllermann J, Schlomm T, Sauter G, Erbersdobler A. Nuclear Grading Versus Gleason Grading in Small Samples Containing Prostate Cancer: A Tissue Microarray Study. *Pathology and Oncology Research* 16(4). 2010, S. 479-484.

Wu JN, Fish KM, Evans CP, Devere White RW, Dall'Era MA. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 120(6). 2013, S. 818-823.

Yeong J, Sultana R, Teo J, Huang HH, Yuen J, Tan PH, Khor LY. Gleason grade grouping of prostate cancer is of prognostic value in Asian men. *Journal of Clinical Pathology* 70(9). 2017, S. 745-753.



Yoshimoto M, Cunha IW, Coudry RA, Fonseca FP, Torres CH, Soares FA, Squire JA. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *British Journal of Cancer* 97(5). 2007, S. 678-685.

Yoshimoto M, Ding K, Sweet JM, Ludkovski O, Trottier G, Song KS, Joshua AM, Fleshner NE, Squire JA, Evans AJ. PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade. *Modern Pathology* 26(3). 2013, S. 435-447.

Yoshimoto M, Ludkovski O, DeGrace D, Williams JL, Evans A, Sircar K, Bismar TA, Nuin P, Squire JA. PTEN genomic deletions that characterize aggressive prostate cancer originate close to segmental duplications. *Genes, Chromosomes and Cancer* 51(2). 2011, S. 149-160.

Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric Risk of Prostate Carcinoma for Relatives of Patients with Prostate Carcinoma. *Cancer, Volume 97, Number 8*. 2003, S. 1894-1903.

Zhang S, Yu D. PI(3)king apart PTEN's role in cancer. *Clinical Cancer Research* 16(17). 2010, S. 4325-4330.

Zhao Y, Deng FM, Huang H, Lee P, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja S, Melamed J, Zhou M. Prostate Cancers Detected by Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsies Have a Higher Percentage of Gleason Pattern 4 Component and Are Less Likely to Be Upgraded in Radical Prostatectomies. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. doi: 10.5858/arpa.2017-0410-OA. 2018, 6 Seiten.

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tabelle</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1.1.: Bedingungen für die Aktive Überwachung (Active Surveillance) nach S3-Leitlinie	9
Tab. 1.2.: Primäre Therapieoptionen des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms nach S3-Leitlinie	10
Tab. 1.3.: Wesentliche Modifikationen der Prostatakarzinom-Graduierung als Ergebnis der Konsensuskonferenzen	12
Tab. 1.4.: Prognostische Grad-Gruppen nach ISUP	13
Tab. 3.1.: Verwendete Parameter für den Vergleich zwischen den Fallgruppen	24
Tab. 4.1.: Eigenschaften des Gesamtkollektivs	26
Tab. 4.2.: Parametervergleich der einzelnen, postoperativen ISUP-Grade, Teil 1	29
Tab. 4.3.: Parametervergleich der einzelnen, postoperativen ISUP-Grade, Teil 2	30
Tab. 4.4.: Parametervergleich konkordant/diskordant, Teil 1	32
Tab. 4.5.: Parametervergleich konkordant/diskordant, Teil 2	33
Tab. 4.6. Ergebnisse der Kontingenztafel zu kategorisierten ISUP-Graden	33
Tab. 4.7.: Parametervergleich der Prognosegruppen, Teil 1	35
Tab. 4.8.: Parametervergleich der Prognosegruppen, Teil 2	36
Tab. 5.1.: Studien zur aktiven Überwachung mit einem Gleason-Score 3 + 4 = 7/ISUP-Grad 2	43
Tab. 5.2.: Studien zur Umgraduierung zwischen Stanzbiopsie und PVE	52/53

<b>Abbildung</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1.1.: Wuchsmuster und Gradeinteilungen des Prostatakarzinoms	13
Abb. 3.1.: Kategorisierte Färbeergebnisse von CD57	22
Abb. 3.2.: PTEN-Färbeergebnisse	23
Abb. 4.1.: Verteilung der Kriterien der Tumorklassifikation im Gesamtkollektiv	27
Abb. 4.2.: Verteilung der ISUP-Grade prä- und postoperativ	28
Abb. 4.3.: Verteilung der Tumorstadien in den einzelnen postoperativen ISUP-Graden	29
Abb. 4.4.: Korrelation und Dynamik prä- und postoperativer Graduierung	31
Abb. 4.5.: Verteilung der Fälle auf die Risikogruppen	34
Abb. 4.6.: Boxplots zum Vergleich der maximalen Tumورlänge in der Stanzbiopsie zwischen den Prognosegruppen	36
Abb. 4.7.: Färbeergebnisse der CD57-Expression	37
Abb. 4.8.: Korrelation der CD57-Expression mit postoperativer Hochgraduierung und Tumorausdehnung	38
Abb. 4.9.: Beispiel einer heterogenen PTEN-Expression	38
Abb. 4.10.: Korrelation der PTEN-Expression mit Tumorstadium und Nodalstatus	39

## **Ethikvotum**

Von der zuständigen Ethikkommission unter Leitung von Herr Prof. Dr. A. Büttner  
(Registriernummer: A 2018-0089) wurde die berufsrechtliche und ethische Unbedenklichkeit  
der vorliegenden Arbeit bestätigt.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel: „Risikofaktoren der Umgraduierung des Prostatakarzinoms zwischen Stanzbiopsie und Prostatovesikulektomie. Korrelation der immunhistologischen CD57- und PTEN-Expression an Stanzbiopsien mit einer postoperativen Hochgraduierung“ selbstständig und nur unter Verwendung der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe. Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, habe ich durch genaue Quellenangaben kenntlich gemacht.

Nora Lamp

## TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms in der 8. Auflage (2017)

**Tumorklassifikation des Prostatakarzinoms – TNM Classification of Malignant Tumors, Eighth Edition (Brierley J, 2017)**

### Tumorstadium

<b>T1</b>	klinisch nicht nachweisbarer Tumor/keine Verwendung in der PVE
<b>T2</b>	Tumor ist auf die Prostata beschränkt
<b>T2a</b>	Tumor in einer Hälfte eines Prostatalappens
<b>T2b</b>	Tumor in mehr als der Hälfte eines Prostatalappens, nicht in beiden Lappen
<b>T2c</b>	Tumor in beiden Prostatalappen
<b>T3</b>	Tumor wächst über die Prostatakapsel hinaus
<b>T3a</b>	Extrakapsuläres Wachstum (ein- oder beidseitig), inklusive mikroskopischer Infiltration des Blasenhalses
<b>T3b</b>	Tumor infiltriert die Samenblasen
<b>T4</b>	Tumor infiltriert den äußeren Spinkter, Rektum, Levator-Muskel, und/oder die Beckenwand

### Nodalstatus

<b>N0</b>	keine Lymphknotenmetastasen in regionalen Lymphknoten
<b>N1</b>	Lymphknotenmetastasen in regionalen Lymphknoten

### Fernmetastasen

<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden
<b>M1a</b>	Nicht-regionale Lymphknoten
<b>M1b</b>	Knochen
<b>M1c</b>	Andere Lokalisationen

## **Danksagung**

Herr Prof. Dr. A. Erbersdobler, meinem Doktorvater und Betreuer der Arbeit, danke ich in besonderem Maße für die Chance der Dissertation und die Unterstützung bei deren Umsetzung.

Frau Dr. A. Zimpfer und Herr Dr. B. Schneider möchte ich für die Einarbeitung in das Programm SPSS und die Unterstützung bei IT-Fragen danken. Herr Prof. Dr. G. Kundt danke ich für die Beantwortung einiger Fragen zur Anwendung statistischer Tests.

Ein großer Dank richtet sich an die Medizin-technischen Assistentinnen der Labore für die Anfertigung der Schnittpräparate und deren immunhistochemische Färbung.

Den Patienten sei für die Zustimmung zur Verwendung ihres Gewebes und Ihrer Daten gedankt.

Herr Prof. Dr. D. Kleemann, Frau U. Kleemann und Frau K. Quandt danke ich für die positiven Anregungen.

Meinen Eltern und meinem Partner möchte ich für die Motivation und unerschütterliche Zuversicht sowie die Unterstützung in alltäglichen Belangen während der Entstehung der Arbeit danken.

## Vorbetrachtung

1. Das Adenokarzinom der Prostata ist die häufigste maligne Neoplasie von Männern in Deutschland. Die klinischen Verläufe sind sehr heterogen und aus der flächendeckenden Vorsorgeuntersuchung resultiert eine gewisse Überdiagnose. Um Schäden sowohl durch Unter- als auch Übertherapie zu vermeiden, wurden einige Faktoren zur Prognoseabschätzung etabliert.
2. Einer der wichtigsten Prognosemarker des Prostatakarzinoms ist die Graduierung. Ihr kommt an der Stanzbiopsie eine besondere Bedeutung zu, da sie für die Therapieentscheidung wesentlich ist. Bei der aktiven Überwachung, Bestrahlung und Brachytherapie stellt die Stanzbiopsie die einzige histologische Karzinomsicherung dar. Aggressive und invasiv therapiebedürftige Karzinomanteile bleiben so möglicherweise unentdeckt.
3. Die Untersuchung der Konkordanz von Stanzbiopsie und PVE ist eine Möglichkeit, die Aussagekraft der Biopsie zu bewerten. In der Literatur werden Umgraduierungen häufig beschrieben. Die Berücksichtigung weiterer Faktoren ist also notwendig, um die Aggressivität der Erkrankung und das Risiko der Umgraduierung abzuschätzen.
4. In einigen Studien korrelierte der Expressionsverlust von PTEN und CD57 mit Faktoren schlechter Prognose, wie großer Tumorausdehnung und höherem Grad. An Stanzbiopsien, besonders mit dem Fokus auf die Risikobewertung der Hochgraduierung, ist PTEN wenig und CD57 bislang gar nicht untersucht worden.

## Thesen

5. **Aufgabenstellung:** Ziel der Arbeit war es, Risikofaktoren der Umgraduierung zwischen Stanzbiopsie und PVE zu charakterisieren und die Nutzbarkeit von PTEN und CD57 in der Risikobewertung einer postoperativen Hochgraduierung zu ermitteln.
6. **Methodik:** Die Befunde der ersten 200 Prostatektomie-Patienten nach Etablieren der neuen ISUP-Graduierung 2014 wurden zu ihren Primärbefunden in Beziehung gesetzt. Die Befunde wurden nach ISUP-Grad-konkordant und -diskordant sowie im Hinblick auf

erweiterte Kriterien der aktiven Überwachung in 4 Prognosegruppen unterteilt. Faktoren wie PSA-Wert, Alter und Parameter der Tumorklassifikation wurden unter den jeweiligen Gruppen verglichen. CD57 und PTEN wurden immunhistochemisch an einer Stanze aller hausinternen Biopsiebefunde mit einem kumulativen ISUP-Grad  $\leq 2$  gefärbt. Die Färbeergebnisse wurden gruppiert und mit der Hochgraduierung an der PVE sowie weiteren Prognosefaktoren korreliert.

**7. Ergebnisse der Gruppenvergleiche:** Konkordante Befunde fanden sich in 50% der Fälle. Der Anteil konkordanter Befunde nahm mit Ausnahme von ISUP-Grad 4 mit steigendem ISUP-Grad zu. Im Fall der Diskordanz waren Hochgraduierungen wesentlich häufiger als Herabgraduierungen. Fälle mit einer postoperativen Hochgraduierung auf einen ISUP-Grad  $\geq 3$  wiesen signifikant häufiger lokal fortgeschrittene Tumorstadien, Lymphknotenmetastasen, Lymphgefäßeinbrüche, Perineuralscheideninfiltrationen und R1-Resektionen als Fälle mit prä- und postoperativem ISUP-Grad  $\leq 2$  auf.

**8. Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen:** Eine homogene CD57- und PTEN-Expression fand sich signifikant häufiger bei lokal begrenzten Tumoren. Eine inhomogene CD57-Expression korrelierte darüber hinaus mit einer postoperativen Hochgraduierung und ein PTEN-Verlust war bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger.

**9. Fazit:** Umgraduierungen sind ein häufiges Phänomen und werden mit steigendem ISUP-Grad der Stanzbiopsie tendenziell unwahrscheinlicher. Für aggressive Tumoren ist der ISUP-Grad an der Stanzbiopsie also von hoher Vorhersagekraft. Ungünstige Parameter der Tumorklassifikation wie lokal fortgeschrittenes Tumorstadium und Lymphknotenmetastasen erhöhen das Risiko einer postoperativen Hochgraduierung auf einen ISUP-Grad  $\geq 3$ . Der Einsatz von CD57 und PTEN an der Stanzbiopsie könnte in Grenzfällen eine Hilfestellung bei der Therapieentscheidung liefern.